

Gallsteinar – yfirlitsgrein

Katrín Hjaltadóttir¹ læknir

Kristín Huld Haraldsdóttir^{2,3} læknir

Páll Helgi Möller^{2,3} læknir

¹Skurðeild Sahlgrenska-sjúkrahúsins í Gautaborg, Svíþjóð. ²Kviðarholtskurðeild Landspítala. ³Læknadeild Háskóla Íslands.

Fyrirspurnum svarar Katrín Hjaltadóttir, katrinhjalta@gmail.com

Myndir: Páll Helgi Möller

Inngangur

Gallsteinar og fylgikvillar þeirra eru algengir og ein algengasta ástæða fyrir komum á bráðamóttökum og sjúkrahúsinnlögnum vegna meltingarfæraeinkenna.¹ Árið 2014 voru gallsteinar ástæða 350.000 innlagna í Bandaríkjunum og virðist vera sem innlögnum og aðgerðum vegna þeirra fari fjölgandi um allan heim.¹⁻³ Meðalalengi gallsteina er á bilinu 6-22% og er það svipað í Evrópu og Bandaríkjunum.^{4,5} Langflestir sem hafa gallsteina fá aldrei einkenni vegna þeirra en líkur á fylgikvillum gallsteina eru um 2% á ári.⁶ Gallsteinasjúkdómur meðal barna var áður fyrr sjaldgæfur og gallblöðrutaka einkum framkvæmd hjá þeim börnum sem mynduðu litarefnissteyna (*pigment stones*) vegna sjúkdóma sem ollu rauðkornarofi (*hemolysis*). Á síðari árum, í tengslum við aukna ofþyngd barna og unglunga, hefur tíðni vandamála tengdum gallsteinum aukist í þessum aldurshópi. Ástæður gallblöðrutöku hjá börnum eru nú aðallega kólesterólsteinar og fylgikvillar þeirra.^{7,8}

Dánartíðni af völdum gallsteina er mismunandi eftir því hvort og hvaða fylgikvilla sjúklingur fær. Gallblöðrubólga er í 13. sæti yfir meltingarvegatengdar dánarorsakir sem ekki eru krabbameinstengdar í Bandaríkjunum og var dánartíðni vegna hennar 0,8/100.000 árið 2014.¹ Gallrásarbólga (*cholangitis*) er alvarlegri sjúkdómur og dánartíðni af völdum hennar um 10%.⁹

Í þessari yfirlitsgrein er fjallað um líffærafræði, meingerð, fylgikvilla, birtingarmynd, greiningu og meðferð gallsteinasjúkdóms.

ÁGRIP

Gallsteinar og fylgikvillar þeirra eru með algengustu innlagnarástæðum á skurðeildir. Meðalalengi gallsteina er um 20% og virðist sem innlögnum og aðgerðum vegna þeirra fari fjölgandi.

Gallsteinar myndast yfirleitt í gallblöðrunni en geta einnig myndast í galltré innan eða utan lifrar. Stærstur hluti þeirra er úr kólesteróli sem frásogað er úr fæðunni.

Ákveðnir hópar einstaklinga eru í meiri hættu á að mynda gallsteina og má sem dæmi nefna konur, einstaklinga í ofþyngd og þá sem hafa lést mikið á stuttum tíma. Langflestir sem hafa gallsteina fá aldrei einkenni vegna þeirra en líkur á fylgikvillum gallsteina eru um 2% á ári.

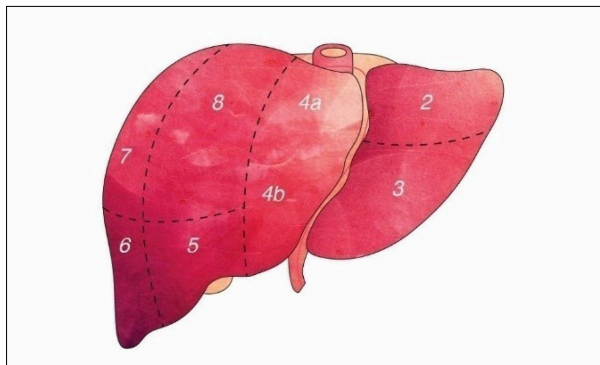
Gallsteinar geta valdið verkjum eða öðrum fylgikvillum sem krefjast meðferðar og eftirlits skurðlækna og sérhæfðra speglunarlækna. Hér verður farið yfir meingerð, fylgikvilla, greiningu og meðferð gallsteina.

Greinin er byggð á nýjustu vísindagreinum á ensku og íslensku sem fundnar voru með leit á PubMed, Ovid og Google Scholar.

Líffærafræði og lífeðlisfræði

Galltréð (*biliary tract*) samanstendur af gallvegum innan- og utan lifrar en oft er gallblaðran talin með þegar rætt er um galltréð og verður það gert í þessari grein. Galltréð flytur, geymir og seytir galli.¹⁰ Gall er vökvi sem er myndaður í lifrinni úr vatni, uppleystum lífrænum efnum, söltum og próteínum. Lífrænu efnin sem finnast í galli eru kólesteról, fosfólípíð, gallsýrur og bilírúbín-litarefni. Gall getur verið gult, brúnleitt eða ólífugrænt að lit og hluti innihaldsefna þess er myndaður af lifrarfrumum en hluti frásogaður úr blóði.¹¹ Um 85% kólesteróls sem er í galli kemur úr fæðunni.¹²

Gallgangar innan lifrar sameinast í stærri ganga, hægri lifrargang annars vegar og vinstri lifrargang hins vegar. Þeir sameinast í lifrarsamrás (*common hepatic duct*) sem verður að megingallrás (*choledochus*) eftir samruna við gallblöðrurás (*cystic duct*). Megin-gallrásin nær niður á afturvegg skeifugarnar þar sem hún tæmist ásamt brisrás (*pancreatic duct*) gegnum lifrar- og brisrásarbiðu (*ampulla Vateri*). Bakflæði í megingallrás frá skeifugörn er takmarkað af ósjálfráðum hringvöðva sem kallast þrengivöðvi lifrar- og brisrásarbiðu (*sphincter of Oddi*).^{10,13} Megin-gallrásin er 7-11 senti-



Mynd 1. Skipting lifrar í geira.



Mynd 2. Gallblaðra sem inniheldur kólesterólsteina.



Mynd 3. Blandaðir gallsteinar í gallblöðru.



Mynd 4. Svartur litarefnissteinn.

metra löng og um 8 millimetrar á breidd þar sem hún er sverust en er um tveir millimetrar þar sem hún opnast út í skeifugörn. Gallblaðran er poki sem liggur áföst lifrinni, við lifrargeira IVB og V, (mynd 1) og tengist megingallrás um gallblöðrurás. Gallblaðran fyllist gegnum bakflæði frá megingallrásinni og rúmar um 30 millilítra en getur þanist upp í um 300 millilítra.¹³

Steinamyndun

Meingerð gallsteina er yfirleitt skipt í þrennt; kólesterólsteina (mynd 2), litarefnissteina og steina sem eru blanda af hvoru tveggja (mynd 3). Kólesterólsteinar eru að mestu úr kólesteróli ásamt fosfólípíðinu lesípín og litlu magni kalsíum-bilirúbínats á meðan litarefnissteinar hafa kalsíum-bilirúbínat sem aðalinnihaldsefni. Litarefnissteinar geta verið svartir og harðir (mynd 4) eða brúnir og mjúkir. Svartir steinar eru í gallblöðrunni á meðan brúnir steinar myndast yfirleitt í gallvegum utan gallblöðrunnar.¹⁴ Á Vesturlöndum eru gallsteinar gerðir úr kólesteróli í um 80% tilvika á meðan Asíubúar mynda oftast litarefnissteina.¹⁵

Kólesterólsteinar

Myndun kólesterólsteina er flókið ferli sem hefur verið rannsakað mikið. Ferlið krefst nokkurra ólíkra þátta sem leiða til ójafnvægis

í magni kólesteróls í galli svo það fellur út og myndar kristalla. Í fyrsta lagi getur myndun kólesterólsteina verið tengd erfðum. Erfðamengisrannsóknir hafa sýnt fram á breytileika í genum sem taka þátt í myndun og efnaskiptum kólesteróls og gallsýra og auðvelda myndun gallsteina.¹⁶ Í öðru lagi getur lifrin seytt of miklu kólesteróli, sem veldur yfirmettuðu galli og útfellingum á kólesterólsteinum. Í þriðja lagi getur skert hreyfigeta gallblöðru ýtt undir myndun kólesterólsteina. Hreyfing gallblöðrunnar skerðist til dæmis við aukið prógesterónmagn í blóði (líkt og á meðgöngu), við mikið þyngdartap eða við gjöf næringar í æð. Kólesteról safnast þá fyrir í gallblöðruveggnum sem verður stífari og dregur sig síður saman. Þannig dvelur kólesteról lengur í gallblöðrunni og er líklegri til að falla út sem kristallar.¹⁷ Að lokum getur magn kólesteróls í galli aukist vegna aukinnar endurupptöku frá þörmum eða vegna hægra garnahreyfinga.

Litarefnissteinar

Svartir litarefnissteinar (mynd 4) myndast yfirleitt í kjölfar langvinnis rauðkornarofs (*chronic hemolysis*) sem veldur auknum styrk bilirúbíns í galli. Þá getur tap á gallsöltum einnig valdið auknu bilirúbíni, svo sem eftir brotnám á dausgörn (*terminal ileum*), við svæðisgarnabólgu (*Crohn's disease*) eða skorpulifur (*cirrhosis*). Ofangreindar aðstæður leiða til aukinnar endurupptöku

bilirúbíns frá ristli og aukinnar blóðrásar milli garna og lifrar (*enterohepatic circulation*).¹⁷ Brúnir litarefnissteinar myndast hins vegar vegna rennslhindrunar galls (*cholestasis*) af hvaða orsök sem er eða við sýkingar loftfælinna baktería.¹⁴

Áhættuþættir

Nokkrir vel skilgreindir áhættuþættir eru til fyrir gallsteina. Stundum er notuð minnisreglan „5F“ þar sem F standa fyrir „female, fat, forty, fertile, fair“ og er þannig átt við að sjúklingar í áhættu séu kvenkyns, í ofþyngd, fertugir eða eldri, hafi átt börn og séu ljósir á hörund. Stundum er aldri skipt út fyrir fjölskyldu-tengsl eða því bætt við sem sjötta þættinum og þannig vísað í aukna áhættu þeirra sem hafa fjölskyldusögu um gallsteina.^{18, 19}

Kyn

Konur eru í meiri hættu að mynda gallsteina en karlar.²⁰ Líkurnar aukast á unglingsárum og eru til staðar fram yfir tíðahvörf en á efri árum er tíðni gallsteina hjá körlum og konum svipuð. Notkun getnaðarvarnahormóna og þungun tengjast auknum líkum á gallsteinasjúkdómi og er ástæða þess rakin til hærri styrks prógesteróns og estrógens í blóði.¹⁹ Prógesterón hægir á hreyfingu gallblöðrunnar, eins og áður hefur komið fram, og estrógen ýtir undir myndun kólesterólsteina. Gallsteinasjúkdómur er þannig algengur á meðgöngu og er í dag algengasta ástæða sjúkráhusinnlagna þungaðra kvenna sem ekki er tengd sjálfri meðgöngunni.²¹ Íslensk rannsókn sýndi að algengast er að þungaðar konur fái gallkveisu meðan alvarlegri fylgikvillar gallsteina eru sjaldgæfari á meðgöngu.²²

Uppruni og fjölskyldusaga

Uppruni og kynþáttur er mikilvægur áhættuþáttur. Frumbyggjar í Norður- og Suður-Ameríku hafa hvað hæst algengi gallsteinasjúkdóms en þar hafa rannsóknir sýnt fram á gallsteina hjá yfir 70% kvenna sem eru yfir þrítugt.^{5,23} Meðal svartra Afríkubúa er þessu öfugt farið en þar sjást gallsteinar hjá 5% einstaklinga.^{24,25} Algengi gallsteina hjá hvítum og Asíubúum liggur þar á milli.^{4,26} Ástæður þessa mismunar á algengi eru ekki vel þekktar, erfðir spila líklega stóran þátt en einnig umhverfisáhrif eins og mataræði.²⁷ Svo virðist sem jurtaætur (*vegetarian*) séu í minni áhættu að mynda gallsteina.^{28,29} Einstaklingar sem eiga eitt skyldmenni með gallsteina eru í tæplega tvöfaldri áhættu að fá fylgikvilla gallsteina sjálfir en áhættan verður meiri því fleiri skyldmenni sem hafa gallsteina.³⁰

Ofþyngd

Einstaklingum í ofþyngd er hættara við að fá gallsteinasjúkdóm og er áhættan meiri fyrir konur en karla.³¹ Áhættan er tvöföld við ofþyngd, það er líkamsþyngdarstuðul (*body mass index*, BMI) yfir 25, og sjöföld við BMI yfir 45.¹⁹ Einstaklingar í ofþyngd virðast mynda meira kólesteról og seyta meira kólesteróli í gallið, sem þá getur orðið ofmettað og það eykur líkur á gallsteinamyndun.³² Lágt magn HDL-kólesteróls er áhættuþáttur fyrir myndun gallsteina sem og hátt magn þríglyseríða, en það veldur minnkunum samdrætti í gallblöðrunni.^{33,34} Af sömu ástæðu eykur sykursýki hættuna á myndun gallsteina. Efnaskiptaheilkenni (*metabolic syndrome*) með ofþyngd og auknu insúlínviðnámi er þannig áhættuþáttur.³⁵ Vaxandi offituvandi síðustu ára hefur leitt af sér aukna tíðni gallsteina og fylgikvilla þeirra.³⁶

Þyngdartap

Mikið þyngdartap á stuttum tíma getur aukið líkur á gallsteinamyndun. Við megrun minnka fitubirgðir líkamans, kólesteról fer í umferð og eykur líkur á ofmettun galls. Tæming gallblöðrunnar er einnig skert vegna minni fæðuinntöku.³⁷ Tæpur helmingur sjúklinga sem hafa farið í aðgerðir vegna efnaskiptaheilkennis eins og magaermi (*gastric sleeve*) mynda gallsteina.³⁸ Þeir sem hafa farið í magahjáveituaðgerð (*gastric bypass*) verða fyrir breyttri seytingu á hormónum í tengslum við þyngdartapið sem hefur áhrif á samdrátt gallblöðrunnar, breytingu á garna-lifrablóðrás og mögulega aukna tregðu á flæði galls.³⁹ Þó þessir aðgerðarsjúklingar séu í aukinni áhættu á að mynda gallsteina virðist áhættan á fylgikvillum gallsteina ekki aukin miðað við almennt þýði.⁴⁰⁻⁴² Þrátt fyrir þetta var í sænskri rannsókn sýnt fram á að sjúklingar sem fóru í magahjáveituaðgerð voru líklegri til að fara í gallblöðrutöku miðað við almennt þýði, bæði fyrir magahjáveituaðgerðina og sérstaklega 6-36 mánuðum eftir hana.⁴³ Samkvæmt nýlegri íslenskri rannsókn fara 5% sjúklinga í gallblöðrutöku eftir magahjáveituaðgerð.⁴⁴ Tæp 40% einstaklinga sem fá næringu í æð í lengri tíma mynda gallsteina á innan við tveimur árum.⁴⁵ Þeir sem nærast lítið eða ekkert um munn samhliða næringu í æð eru í sérstakri áhættu því það dregur enn frekar úr samdrætti gallblöðrunnar vegna minnkaðrar hormónaseytingar og minni þarmahreyfinga.

Birtingarmynd og fylgikvillar gallsteinasjúkdóms

Einkennalausir gallsteinar

Eins og áður segir er algengi gallsteina á bilinu 6-22% í hinum vestræna heimi.⁴ Algengt er að gallsteinar greinist fyrir tilviljun þegar einstaklingur er rannsakaður með tilliti til annarra sjúkdóma.⁴⁶ Langflestir þeirra sem hafa gallsteina fá aldrei einkenni en um 20% fá fylgikvilla.^{47,48} Líkurnar á því að gallsteinar verði einkennagefandi eru um 2% á ári. Þegar gallsteinar fara að valda einkennum eru 10-30% líkur á að einstaklingur fái aftur einkenni innan árs.^{47,49,50}

Gallkveisa (*biliary colic*)

Algengasta einkenni gallsteina er kviðverkur. Talað er um gallkveisu (*biliary colic*) sem er skilgreind sem stöðugur kviðverkur staðsettur undir hægri rifjaboga eða efst fyrir miðju kviðar (*epigastrium*) og varir í meira en hálf tíma en gengur síðan yfir á nokkrum klukkustundum.⁵¹ Tíðni slíkra kasta er mismunandi en gallkveisa er algengasta fyrsta einkenni gallsteina. Sjúklingar sem koma inn með aðra fylgikvilla gallsteina geta oft horft til baka og hafa þá fengið gallkveisu án þess að hafa leitað til læknis.⁵²

Gallkveisuverkur getur leitt aftur í bak og dæmigerð lýsing er að hann leiði undir hægri herðablað. Margir finna fyrir einkennum fljótlega eftir að þeir borða og oft er gallkveisuverkur tengdur fituríkum mat.⁵³ Við skoðun hefur viðkomandi eðlileg lífsmörk en gæti verið aumur við þreifingu undir hægri rifjaboga eða efst í kviðnum en oftast eru engin eymsli til staðar þegar gallkveisan er liðin hjá. Blóðprufur eru oftast eðlilegar (tafla I).^{46,54}

Gallblöðrubólga (*cholecystitis*)

Gallblöðrubólga er algengasti fylgikvilli gallsteina en um fimmtungur einstaklinga með einkennagefandi gallsteina fá gallblöðrubólgu.⁵⁵ Gallblöðrubólga er afleiðing þess að gallsteinn festist

Tafla I. Útkoma úr blóðrannsóknnum við ýmsa fylgikvilla gallsteinasjúkdóms.

	Hvít blóðkorn	CRP	Bilirúbín	ALP ^a	Amýlasi/lípasi
Gallsteinakast	Eðlileg	Eðlilegt	Eðlilegt	Eðlilegt	Eðlilegur
Gallblöðrubólga	↑ ^b	↑	Eðlilegt	Eðlilegt	Eðlilegur
Gallrásarsteinn	Eðlileg	Eðlilegt	↑	↑	Eðlilegur
Gallrásarbólga	↑	↑	↑	↑	Eðlilegur
Gallsteinabrisbólga	↑	↑	Eðlilegt/↑	Eðlilegt/↑	↑

^aALP: Alkalískur fosfatasi (alkaline phosphatase). ^b ↑: hækkað, fyrir ofan viðmiðunarmörk.

í gallblöðrurásinni eða hálsi gallblöðrunnar. Þá verður aukinn þrýstingur innan gallblöðrunnar sem veldur skertu rennsli í hár- og vessaðum, bjúgmyndun og skertu slagæðablóðflæði.³¹ Gallið er í langflestum tilfellum sýklalaust og því er eingöngu bólga til staðar í fyrstu. Ef stíflan við gallblöðruhálsinn/-rásina losnar ekki geta bakteríur sýkt gallið eftir leiðum sem ekki eru að fullu þekktar. Rannsóknir hafa sýnt tilvist baktería hjá að minnsta kosti þriðjungi sjúklinga sem fara í gallblöðrutöku vegna gallblöðrubólgu og hægt er að rækta bakteríur frá sumum gallsteinum. Um er að ræða bakteríur frá meltingarvegi.^{56,57} Algengustu bakteríur sem ræktast úr galli sjúklinga með gallblöðrubólgu eru *E.coli*, *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., loftfælar og *Pseudomonas* spp.⁵⁸ Í um 5% tilfella er gallblöðrubólga ekki af völdum gallsteina og er þá talað um steinalausa gallblöðrubólgu (*acalculous cholecystitis*).⁴⁶ Orsakir steinalausrar gallblöðrubólgu eru rennslhindrun galls (líkt og við langvarandi föstu eða gjöf næringar í æð) eða skert blóðflæði til gallblöðru vegna alvarlegra veikinda, svo sem eftir stórar aðgerðir, slys, bruna, lost, dvöl á gjörgæslu og sýklasótt.⁵⁹ Við bráða lifrabólgu getur gallblöðruveggur virst þykkaður og svipað til steinalausrar gallblöðrubólgu. Þetta ástand gengur þó til baka þegar lifrabólgan hjaðnar.^{60,61}

Einkenni sjúklinga með gallblöðrubólgu eru kviðverkur í hægri, efri hluta kviðar og oft fylgir lystarleysi, ógleði eða uppköst. Sjúklingur getur haft hita og eymsli eru við þreifingu. Hvít blóðkorn og CRP (*C-reactive protein*) eru oftast hækkuð (tafla I). Sumir hafa einnig hækkun á lifrarprófum þó ekki sé til staðar flæðishindrun í megingallrás og er það talið geta verið vegna ósértækrar viðbragðslifrabólgu (*reactive hepatitis*) og verða lifrarpróf eðlileg eftir að gallblöðrubólgan hefur verið meðhöndluð.^{62,63}

Gallsteinabrisbólga (biliary pancreatitis)

Gallsteinar eru algeng orsök fyrir bráðri brisbólgu. Birtingarmynd brisbólgu er mismunandi en í flestum tilfellum er um væga sjúkdómsmynd að ræða en hún getur hins vegar verið mjög alvarleg.^{64,65} Gallsteinabrisbólga verður þegar gallsteinn fer úr gallblöðrunni og niður í megingallrásina og veldur þar hindrun á flæði gallsins og flæði brissafans frá brisrásinni (*pancreatic duct*). Þegar brissafinn kemst ekki út í meltingarveginn eykst þrýstingur í briskirtlinum og það fer af stað stjórnlaus losun á meltingarensímum hans. Smærri steinar fara yfirleitt af sjálfsdáðum niður í skeifugörn en sumir stærri steinar geta setið fastir og geta þá leitt til gallrásarbólgu og/eða brisbólgu.^{66,67}

Sjúklingar lýsa verk efst í kviðarholinu sem oft leiðir aftur í bak ásamt lystarleysi, ógleði og stundum uppköstum. Þeir geta haft

hita, eymsli við þreifingu og hækkun á hvítum blóðkornum og CRP ásamt því að lifrarpróf geta verið hækkuð. Til að geta sett greininguna þarf þó auk kviðverks að vera til staðar að minnsta kosti þreföld hækkun á amýlasi og/eða lípasi í blóði (tafla I) eða dæmigert útlit brisbólgu á myndrannsókn.^{68,69} Amýlasi og lípasi hafa stuttan helmingunartíma og henta ekki til að fylgja eftir þróun brisbólgu né segja þessar blóðprufur nokkuð til um alvarleika hennar.⁷⁰ Styðjast má við CRP til að fylgja eftir þróun brisbólgu og þá finnast ýmis stigunarkerfi, líkt og APACHE II (*acute physiology and chronic health evaluation II*), Ranson og BISAP (*bedside index of severity in acute pancreatitis*), sem eru notuð til að reyna að bera fljótt kennsl á þá sjúklinga sem geta orðið alvarlega veikir vegna brisbólgu.^{64,68}

Gallrásarsteinar (choledochal stones)

Allt að 20% sjúklinga sem fara í gallblöðrutöku hafa við aðgerðina steina í megingallrás en um 10% sjúklinga með steina í megingallrás eru einkennalausir. Einkenni koma fram ef steinninn eða steinarnir valda flæðishindrun á galli út í skeifugörn. Ef steinar eru stærri en fjórir millimetrar geta þeir verið of stórir til að komist í gegnum lifrar- og brisrásarbiðu niður í skeifugörn og sitja þá þar fastir.⁷¹

Einkenni sjúklinga eru oft svipuð einkennum þeirra sem fá gallsteinakast, það er kviðverkur sem getur varað nokkrar klukkustundir. Ólíkt sjúklingum með gallsteinakast er oftast hækkun á alkalískum fosfatasa (ALP) og/eða bilirúbíni hjá sjúklingum með gallrásarstein (tafla I). Nýleg íslensk rannsókn sýndi jafnframt fram á að meira en helmingur sjúklinga hafði verulega hækkun á alanín-aminótransferasa (ALAT).⁷² Þá er megingallrásin víð á myndrannsókn.^{73,74} Sjúklingur getur haft gallrásarstein þrátt fyrir að hafa farið í gallblöðrutöku og hefur þá steinninn ekki fundist við fyrstu uppvinnslu. Tíðni þess að greinast með gallrásarstein eftir gallblöðrutöku á Landspítala er 2-3%.⁷⁵

Gallrásarbólga (cholangitis)

Um 6-9% sjúklinga sem leggjast inn með gallsteinasjúkdóm hafa gallrásarbólgu. Gallrásarbólga verður þegar gallrásarsteinn (eða aðrar orsakir hindrunar í megingallrás) veldur flæðishindrun og sýkingu. Flæðishindrun eykur líkur á að bakteríur komist í megingallrásina, fjölgi sér og valdi sýkingu. Sýkingin getur verið staðbundin í gallrás eða náð út í blóðrásina vegna aukins þrýstings í galltrénu.⁷⁶ Bakteríutegundir sem valda gallrásarbólgu eru oft þær sömu og valda gallblöðrubólgu og er talið að þær komist upp í megingallrásina frá skeifugörn.⁹

Einkenni sem sjúklingar hafa eru kviðverkir undir hægri rifjaboga og við skoðun hafa þeir hita og hækkað bilirúbín í blóði sem veldur gulu í augum og í húð (tafla I). Þessi þrjú teikn eru kölluð þrenna Charcots (*Charcot's triad*). Gallrásarbólga er alvarlegur sjúkdómur sem getur valdið losti með lágum blóðþrýstingi og skertri meðvitund og er þá talað um að einkennin myndi fimmu Reynolds (*Reynold's pentad*).^{9,31,77} Nýlegar alþjóðlegar leiðbeiningar mæla þó með því að nota víðari greiningarskilmerki vegna tiltölulega lágs næmis þrennu Charcots. Hafi sjúklingur hita, kölduhroll eða merki um sýkingu samkvæmt blóðprufu ásamt gulu, brengluðum lifrarprófum, víðu galltré eða sýnilegri orsök flæðishindrunar á myndrannsókni er líklegt að hann sé með gallrásarbólgu.⁷⁶

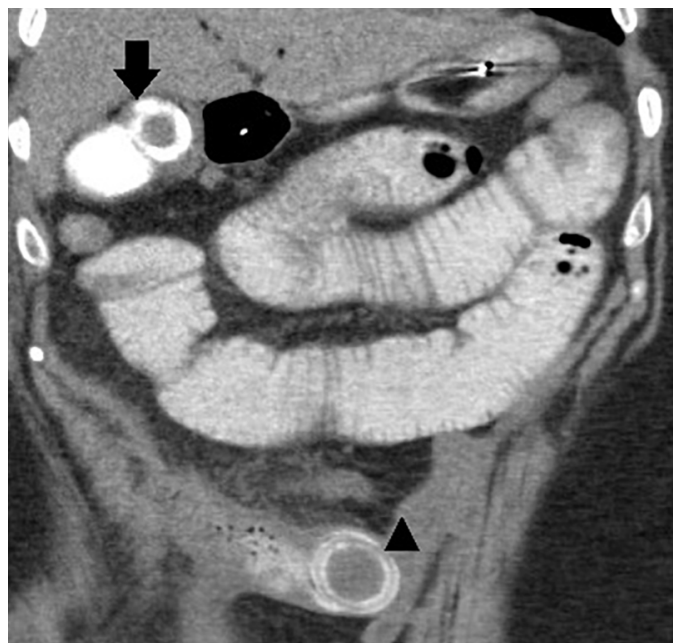
Garnastífla af völdum gallsteins (*gallstone ileus*)

Garnastífla af völdum gallsteins er sjaldgæfur fylgikvilli og gerist hjá tæplega einu prósentu sjúklinga með gallsteinum. Þetta er einnig sjaldgæf orsök garnastíflu en algengi eykst með hærri aldri. Garnastífla vegna gallsteins kemur þrisvar sinnum oftast fyrir hjá konum en körlum og um helmingur sjúklinga hafa haft gallblöðrubólgu áður. Við langvarandi eða endurtekna gallblöðrubólgu getur myndast fistill milli gallblöðru og garnar. Algengast er að fistillinn myndist milli gallblöðru og skeifugarnar og að stíflan verði neðst í dausgörninni (mynd 4).⁷⁸ Einn eða fleiri gallsteinar geta þá farið frá gallblöðrunni og niður mjógið. Steinn sem er stærri en tveir og hálfur sentimetrar getur fest og valdið stíflu.⁷⁹

Sjúklingar koma inn með skyndilega þenslu á kvið, ógleði, uppköst, hægðastopp og kviðverki. Við skoðun eru þeir þurrir og hafa dæmigerð teikn garnastíflu, þaninn kvið og lágstemmd eða upphafin garnahljóð.^{80,81} Sjúklingarnir hafa oftast ekki hita eða hækkuun á hvítum blóðkornum og CRP í blóði, en ef svo er getur það verið vísbending um að komið sé drep í görn.⁸²

Separ í gallblöðru og gallblöðrukrabbamein

Separ geta myndast í gallblöðru en þeir eru í raun ekki afleiðing gallsteina heldur eru þeir oft misgreindir sem gallsteinar fyrir aðgerð. Þá er sepum lýst á myndrannsókn sem síðan reynast vera gallsteinar.⁸³ Sepum má skipta í tvo flokka, sanna sepa (*true polyps*) og falssepa (*pseudo polyps*). Sannir separ eru góðkynja kirtilæxli (*adenoma*) og kirtilkrabbamein (*adenocarcinoma*). Falssepar eru til dæmis ofvöxtur í slímhimnu (*hyperplastic polyp*) og kólesterólsepar sem eru afleiðing mikils kólesteróls í galli.^{84,85} Gallsteinar hafa verið taldir áhættuþáttur fyrir þróun krabbameins í gallblöðrunni og þá sérstaklega stórir, þungir steinar sem eru til staðar í lengri tíma. Nýlegar rannsóknir hafa þó sýnt að ef til vill eru það ekki gallsteinarnir sjálfir sem eru áhættuþáttur heldur mynda sumir einstaklingar með gallsteinum ofvirkar dælur (*efflux pumps*) í lifrarfrumum sem seyta kólesteróli í gallið en geta einnig seynt krabbameinsvaldandi efnum. Það skýrir að landfræðilegur munur á tíðni gallblöðrukrabbameins fylgir ekki tíðni gallsteina.⁸⁶ Birtingarmynd gallblöðrukrabbameins getur verið svipuð einkennum fylgikvilla gallsteina eða annarra krabbameina í galltré og því er frekari uppvinnsla með myndrannsókn nauðsynleg. Oft greinast gallblöðrukrabbamein þó ekki fyrir en við vefjarannsókn eftir gallblöðrutöku.⁸⁷ Þá er ekki víst að grunur hafi verið um krabbamein fyrir aðgerð en íslensk rannsókn sýndi að í tæplega helmingi tilfella gallblöðrukrabbameins höfðu sjúklingar farið í gallblöðrutöku vegna þess að þeir voru taldir vera með gallblöðrubólgu en ekki krabbamein.⁸⁸



Mynd 5. Tölvusneiðmynd sýnir garnastíflu af völdum gallsteins. Örin bendir á gallsteinum í gallblöðru og öroaroddu á gallsteinum í mjógið.

Myndrannsóknir

Ómskoðun

Ómskoðun hefur lengi verið aðalmyndrannsóknin við mat og greiningu á gallsteinum og ætti ávallt að vera fyrsta rannsókn við grun um gallsteinum. Ómskoðun er aðgengileg, ódýr og án fylgikvilla. Til að rannsaka gallblöðruna er ákjósanlegt að sjúklingurinn hafi fastað í um 8 klukkustundir svo gallblaðran fyllist og þenjst út, sem auðveldar skoðun. Rannsóknina er hægt að framkvæma á röntgendeild eða við rúm sjúklings.^{89,90} Tæknin er einföld en gæði niðurstaðna eru háð þeim sem framkvæmir rannsóknina. Gallsteinar í gallblöðru gefa af sér skugga og eru hreyfanlegir í blöðrunni, sem sést ef sjúklingur er látinn færa sig til. Einnig er hægt að sjá hvort steinn situr fastur í gallblöðruhálsi eða megingallrás og meta vídd galltrés. Þá má greina gallblöðrubólgu ef gallblöðruveggurinn er þykknaður og lagskiptur, gallblaðran of þanin og vökvi eða bjúgur í kringum hana.⁹¹ Næmi rannsóknarinnar er um 81% og sértæki 83% en getur verið enn hærra ef reyndur röntgenlæknir framkvæmir hana.⁹²

Segulómun af gall- og brisrás (*magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP*)

Segulómun má beita við greiningu á gallsteinum í gallblöðru og megingallrás. Við segulómun er hegðun vetnisatóma nýtt en hún er mismunandi í vökva og mjúkvæfjum. Mejingall- og brisrás eru vökvafylltar og á mynd er metin vídd þeirra og leitað að truflun eða vöntun á umræddu vökvamerki sem leiðir líkur að gallstein í megingallrás (*filling defect*). Rannsóknin er yfirleitt notuð ef klínískur grunur er um gallrásarstein þar sem erfitt getur verið að greina slíka með hefðbundinni ómskoðun.^{93,94} Segulómun hefur gott næmi í greiningu gallrásarsteina, er aðgengileg á flestum stærri sjúkrahúsum og felur ekki í sér neina jónandi geislun fyrir sjúklinginn. Rannsóknin tekur lengri tíma en ómskoðun eða tölvusneiðmynd af kvið.⁹⁵ Næmi rannsóknarinnar er 93% og sér-

tæki 96%.⁹⁶ Í íslenskri rannsókn þar sem farið var yfir allar segulómanir af gall- og brisrás yfir 6 ára skeið var sýnt fram á 93% neikvætt forspárgildi. Segulómun er þannig góð rannsókn þegar á að útiloka að sjúklingur hafi gallrásarstein.⁹⁷

Tölvusneiðmynd

Gallsteinar hafa sama þéttleika og gallið í kringum þá og þar sem flestir gallsteinar eru kólesterólsteinar og innihalda lítið kalk sjást þeir ekki á tölvusneiðmyndum. Það er engu að síður stundum hægt að sjá móta fyrir þeim eða fyrirferð í gallblöðru eða megingallrás á tölvusneiðmynd. Til að greina á milli gallsteins og æxlis er mikilvægt að rannsóknin sé gerð með skuggaefni því gallsteinar hlaða ekki upp skuggaefni líkt og æxli.⁹⁸ Á tölvusneiðmyndum er hægt að sjá merki um bólgu í gallblöðruveggnum, hvort gallblaðra er þanin eða megingallrás víkkuð yfir 8 millimetra.⁹³ Tölvusneiðmynd með skuggaefni í æð er lykilrannsókn við greiningu á garnastíflu af völdum gallsteins. Þrenna Riglers er meinkennandi (*pathognomonic*) fyrir gallsteinagarnastíflu. Þá sést loft í galltré (*pneumobilia*), merki um garnastíflu og geislaþéttur (*radio-opaque*) gallsteinn í görn. Þrennan sést hjá allt að helmingi sjúklinga sem hafa gallsteinagarnastíflu. Sterkur grunur þarf alltaf að vakna um gallsteinagarnastíflu hafi sjúklingur loft í galltré ef hann hefur ekki undirgengist inngríp á galltré áður.⁹⁹ Næmi rannsóknarinnar til greiningar á gallsteinum er lágt en við greiningu á gallblöðrubólgu um 94% og sértæki 59%.¹⁰⁰

Sindurskönnun (*scintigráfi, HIDA scan*)

Fyrir tilkomu segulómunar var sindurskönnun notuð við greiningu á gallsteinasjúkdómi ef niðurstaða ómskoðunar var óljós en sjúklingur með dæmigerð einkenni gallsteina. Notuð er samsæta (*isotope*), ^{99m}Tc-merkta *hepatoiminodiacetic* sýru (^{99m}Tc-HIDA) í blöndu með gallblöðruhreyfli (*cholecystokinin*) og fylgst með samdrætti gallblöðrunnar. Útstreymisbrot undir 80% er til merkis um skerta samdráttarhæfni gallblöðrunnar. Útstreymisbrotið skerðist eftir því sem sjúklingurinn hefur fleiri og stærri gallsteina. Rannsóknin er í dag mjög sjaldan notuð til greiningar á gallsteinum eða fylgikvillum þeirra, heldur notuð til greiningar á sjúkdómum sem leiða til skertrar gallblöðrustarfsemi og hreyfitruflana (*hepatobiliary dyskinesia*), truflunar á starfsemi þrengivöðva gall- og brisrásarbiðu (*sphincter of Oddi dysfunction*), meðfæddum göllum á galltré, svo sem gallgangalokun (*biliary atresia*), og við uppvinnslu fyrir lifrarígræðslu.^{101,102} Næmi rannsóknarinnar er gott og í raun betra en við ómskoðun, eða 96%, og sértæki 90%. Ástæður þess að rannsóknin er ekki meira notuð er að hún er óaðgengileg á mörgum stöðum og krefst mikillar sérhæfingar starfsfólks við framkvæmd og úrlestur.¹⁰³

Ómskoðun með holsjá (*endoscopic ultrasound, EUS*)

Ómskoðun með holsjá er rannsókn sem framkvæmd er á speglunardeild af skurð- eða meltingarlækni með ómtæki tengdu magspeglunartæki. Slík rannsókn getur gefið nákvæmari upplýsingar en hefðbundin ómskoðun af galltré, til að mynda nákvæmar upplýsingar um vídd megingallrásar og hvort steinn sé í megingallrás.¹⁰⁴ Næmi og sértæki ómskoðunar með holsjá er svipað og segulómunar af gallvegum. Það fer eftir aðgengi á hverjum stað fyrir sig ásamt mögulegum frábendingum hvor rannsóknin er notuð við greiningu á gallrásarsteinum. Sjúklingar með innilokunarkennd og ákveðnar gerðir gangræðs geta til dæmis ekki farið í segulómun en ekki er hægt að framkvæma EUS hjá sjúklingi

sem hefur farið í magahjáveituaðgerð.^{93,96} Rannsóknin er ífarandi og því ekki mikið notuð í þessum tilgangi þegar aðgengi að segulómun er gott.

Meðferð

Meðferð án skurðaðgerðar (*conservative therapy*)

Að bíða og sjá

Stærstur hluti sjúklinga með gallsteina er einkennalaus og hjá þeim er ekki mælt með neinni meðferð. Ekki er heldur mælt með að fjarlægja gallblöðruna hjá einkennalausum sjúklingum með þekkta gallsteina þegar kviðarholsaðgerð af annarri ástæðu er framkvæmd. Einu hóparnir þar sem mælt er með að íhuga gallblöðrutöku þrátt fyrir einkennaleysi er meðal frumbyggja Ameríku og barna með langvinnt rauðkornarof.⁴⁶

Lyfjameðferð

Hjá takmörkuðum hópi sjúklinga má reyna meðferð með gallsýru, úrsódeoxýkólík sýru (Ursochol[®]), til að leysa upp steinana. Yfirleitt nær meðferðin bara að leysa upp hluta gallsteina sjúklings. Henni er eingöngu hægt að beita á kólesterólsteina.^{105,106} Hún hefur takmarkaðan langtímaárangur þar sem 25% sjúklinga fá einkenni að nýju innan 5 ára. Þessari meðferð er nær eingöngu beitt hjá sjúklingum sem hafa mikil einkenni og eru ekki taldir hæfir í aðgerð.¹⁰⁷ Bólguþandi gigtarlyf (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) virðast hafa bestu verkjastillandi áhrifin á gallsteinaverki.⁴⁹

Gallblöðrubólgu er hægt að meðhöndla á íhaldssaman hátt með sýklalyfjum ef gallblöðrutaka er af einhverjum ástæðum ekki talin fýsileg, til dæmis vegna undirliggjandi sjúkdóma. Sú meðferð virkar í 80-90% tilvika. Meðferðarlengd er fjórir til 7 dagar. Sýklalyf skal velja með tilliti til þess hvaða bakteríur geta fundist í galli, sýklalyfjaónæmis á hverjum stað, alvarleika gallblöðrubólgunnar og sjúklingatengdra þátta eins og lifrar- og nýrnastarfsemi og mögulegs sýklalyfjaofnæmis.⁵⁸ Líkurnar á því að sjúklingurinn fái aftur gallsteinatengd vandamál eru þrjú til 47% og kemur bakslag-ið yfirleitt innan tveggja ára.¹⁰⁸ Sýklalyf eru einnig gefin, í völdum tilfellum, sem fyrirbyggjandi meðferð fyrir gallblöðrutöku.^{58,109}

Gallblöðrukeri

Ef sjúklingur hefur svæsna gallblöðrubólgu og ástand hans batnar ekki með sýklalyfjameðferð, skal íhuga ísetningu kera í gallblöðru. Mælt er með að leggja kerann gegnum húð og lifur í gallblöðru.¹¹⁰ Keri var notaður hjá 14% sjúklinga sem ekki fóru beint í skurðaðgerð samkvæmt nýlegri íslenskri rannsókn. Þessir sjúklingar voru eldri en þeir sem fóru í bráðaaðgerð og höfðu nær allir fylgisjúkdóma (*comorbidity*).¹¹¹

Gallrásarspeglun

Röntgenrannsókn á gallrásum og brisrás með holsjá (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP*)

Rannsóknin er framkvæmd af sérhæfðum speglunar- og/eða skurðlæknum með holsjá og getur nýst bæði sem greiningarrannsókn og meðferð. Notað er speglunartæki með hliðarsýn og röntgenarm til skyggingar og framkvæma má inngrípið á speglunardeild eða skurðstofu með sjúkling í bak- eða hliðarlegu. Við greiningu er eingöngu sprautað skuggaefni í megingall- og/eða brisrás undir röntgenskyggingu og greinir rannsóknin í 95% tilvika gallrásarstein. Meðferðin felur í sér að gerður er totu- eða þrengisskurður

(*sphincterotomy*) í þrengivöðva gall- og brisrásarbiðu (*sphincter of Oddi*). Steinar eru síðan fjarlægðir úr megingallrásinni með blöðru eða körfu.⁷⁷ Helsta ábending fyrir ERCP eru gallrásarsteinar og er hún aðalmeðferðin við þeim. Inngripid má framkvæma í sömu andrá og einstaklingurinn fer í gallblöðrutöku.¹¹² Bresk rannsókn sýndi að ef inngripid var framkvæmt á skurðstofu með gallblöðrutöku var legutími skemmri og minna um fylgikvilla ERCP en ef það var framkvæmt sitt í hvoru lagi.¹¹³ ERCP með totuskurði er einnig notað sem eina inngripid hjá sjúklingum með gallsteina-brisbólgu sem ekki eru metnir hæfir í gallblöðrutöku.⁶⁹ Sé ekki hægt að hreinsa megingallrásina að fullu er mælt með að setja stoðnet (*stent*) til að tryggja gallflæði og endurtaka speglun síðar.

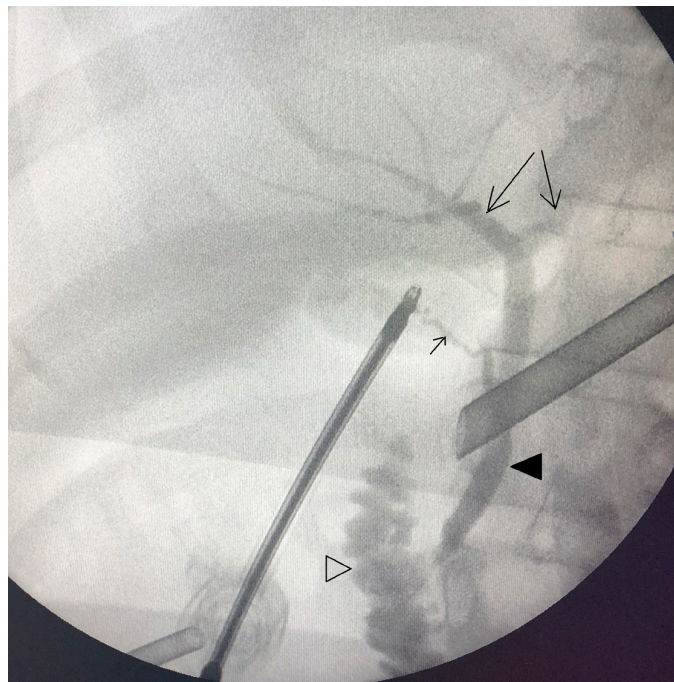
ERCP er yfirleitt tiltölulega öruggt inngrip. Fylgikvillar eru þó vel skilgreindir, geta verið mjög alvarlegir og í versta falli banvænir. Algengustu fylgikvillarnir eru brisbólga og blæðingar. Tíðni brisbólgu eftir ERCP er um 3% og er skilgreind sem nýr eða versnandi kviðverkur ásamt þrefaldri hækkun á amýlasa og/eða lípasa sólarhring eftir ERCP, sem krefst þess að sjúklingur liggji tvo eða fleiri daga inni eftir rannsóknina.¹¹⁴ Þættir sem auka líkur á brisbólgu eftir ERCP eru meðal annars ungur aldur sjúklings, kvenkyn og fyrri saga um brisbólgu í kjölfar ERCP. Einnig ef erfitt var að þræða upp lifrar- og brisrásarbiðu eða ef leiðarinn leit upp í brisrás í stað megingallrásar.^{114,115}

Skurðaðgerð

Gallblöðrutaka (*cholecystectomy*) er sú meðferð sem mælt er með hjá sjúklingum með einkennagefandi gallsteina. Aðgerðina má framkvæma bæði opið með þverskurði undir hægri rifjaboga eða um kviðsjá með fjórum 5-12 millimetra skurðum.

Í dag er aðgerðin aðallega framkvæmd með kviðsjá þar sem hún er örugg og sjúklingar eru fljótari að jafna sig eftir aðgerð og komast fyrr til vinnu en þegar aðgerðin er framkvæmd opin. Þá er vefjaskaði minni við kviðsjáraðgerð en við opna aðgerð, kostnaður minni í heildina og henni fylgir lægri dánartíðni.¹¹⁶ Opin aðgerð er helst framkvæmd ef ekki reynist unnt að framkvæma aðgerðina gegnum kviðsjá, eða ef grunur er um krabbamein í gallblöðru. Ástæður þess að ekki er unnt að framkvæma kviðsjáraðgerð geta verið óljós líffærafræði eða samvextir eftir fyrri aðgerðir eða sýkingar. Þar sem yfirleitt er byrjað með kviðsjáraðgerð geta ofangreindar ástæður leitt til þess að breyta þurfi yfir í opna aðgerð. Breytt er úr kviðsjáraðgerð í opna aðgerð í 12-16% tilfella.^{55,111} Valaðgerðir eru oftast framkvæmdar sem dagaðgerðir, það er sjúklingur er útskrifaður heim aðgerðardag.

Sjúklingar sem hafa fengið eitt eða fleiri gallsteinakast ættu að vera metnir af skurðlækni með tilliti til gallblöðrutöku og boðin valaðgerð.¹¹⁷ Við bráða gallblöðrubólgu skal gera gallblöðrutöku brátt. Helst skal gera aðgerðina sem fyrst eftir greiningu en sænsk rannsókn sem skoðaði útkomu tæplega 90.000 gallblöðruaðgerða sýndi fram á að tíðni gallrásarskaða og dánartíðni var lægst hjá þeim sem fóru í gallblöðrutöku á innlagnardag eða innan tveggja daga frá innlögn.¹¹⁸ Algengt hefur verið að mæla með gallblöðrutöku innan þriggja sólarhringa frá upphafi einkenna.¹¹⁹⁻¹²¹ Þriggja daga viðmið hefur almennt verið notað á Landspítala en nýjustu rannsóknir sýna að öruggt er að framkvæma aðgerðina allt að 7 dögum frá því að einkenni hófust. Bráð aðgerð leiðir til styttri legutíma, minni kostnaðar og kemur í veg fyrir endurkomu gallblöðrubólgu eða annarra gallsteinatengdra fylgikvilla.^{55,122} Hjá sjúklingum með gallrásarstein eða gallrásarbólgu af völdum



Mynd 6. Röntgenmynd af edlilegu galltré í aðgerð. Skuggaefnið er dökkt á mynd og sést í gallblöðruúrás (stutt ör), í megingallrás (fylltur örvaroddur), hægri og vinstri lifrargangi (langar örvar) sem og í skeifugörn (tómur örvaroddur).

gallsteins er gallblöðrutaka ekki fyrsta meðferð heldur skal gera skurðaðgerð þegar gallrásarsteinn hefur verið fjarlægður.⁹ Tveir þriðju sjúklinga með gallsteinabrisbólgu fá brisbólgu aftur ef þeir eru útskrifaðir áður en gallblaðran hefur verið fjarlægð. Þeir sem fá endurtekna gallsteinabrisbólgu hafa tvisvar sinnum fleiri legudaga og fá fleiri fylgikvilla en þeir sem fóru í gallblöðrutöku í fyrstu sjúkrahúslegunni. Þannig mæla nær allar leiðbeiningar með gallblöðrutöku í sömu legu ef sjúklingur hafði væga brisbólgu en annars innan 10 vikna frá útskrift.^{69,123}

Sjúklingar með garnastíflu af völdum gallsteins þurfa fæstir á gallblöðrutöku að halda. Leiðbeiningar mæla með að í þessum tilvikum sé görnin opnuð (*enterotomy*) og gallsteinn fjarlægður og látið þar við sitja þar sem varhugavert getur verið að eiga við fistilinn vegna mikillar bólgu og samvaxta.⁷⁹

Gat getur komið á gallblöðruna við gallblöðrutöku. Rannsóknir sýna mikinn mun á tíðni gallblöðrurofs í aðgerð, frá rúmu einu prósentu til 40%. Algengast er að gallblaðran rofni við eitt af lokaskrefum aðgerðarinnar þegar hún er losuð frá gallblöðrubeðnum í lifrinni.^{124,125} Við rof á gallblöðrunni geta gall og gallsteinar fallið út í kviðarholið. Afleiðingar þess eru ýmsar, til að mynda lengir það aðgerðartímann að þurfa að finna og tína upp gallsteinana og söga og skola burtu gall. Gall er ertandi fyrir lífhimnuna og getur valdið verkjum. Þá geta bakteríur fundist bæði í galli og gallsteinum og geta týndir gallsteinar því valdið síðkomnum sýkingum í kviðarholi.¹²⁴⁻¹²⁶ Sýkt gall sem kemst út í kviðarhol getur einnig valdið sýkingu í skurðsári.¹²⁷

Meðal alvarlegustu aðgerðarfylgikvilla er skaði á galltré. Mikilvægt er að skaðinn sé greindur og lagfærður í sömu aðgerð. Til greiningar er gerð galltrésmyndataka í aðgerðinni (*intraoperative cholangiography*) (mynd 5). Rannsóknir hafa verið misvísandi hvað varðar kerfisbundna notkun röntgenmynda af galltré í að-

gerð. Svíar, meðal annarra, mæla með slíkri nálgun og hafa sýnt fram á lægri tíðni skaða á galltré.^{128,129} Aðrar rannsóknir hafa ekki sýnt fram á þessi tengsl og mæla ekki með kerfisbundinni notkun á röntgen í aðgerð heldur einungis þegar grunur vaknar um að skaði hafi orðið. Röntgenmynd í aðgerð getur einnig aðstoðað við greiningu á gallrásarsteinum.^{95,130} Nú er þó yfirleitt gerð segulómun fyrir aðgerð ef grunur er um stein í megingallrás. Ef gallrásarsteinar greinast í aðgerð má leggja leiðara eða stoðnet í megingallrás niður í skeifugörn. Þá er hægt að framkvæma ERCP á skurðarborðinu, eða við síðara tilfelli, með auðveldari hætti þar sem leiðarinn eða stoðnetið gerir þeim sem framkvæmir speglunina kleift að bera strax kennsl á lifrar- og brisrásarbiðuna. Þessi tækni kallast *rendezvous ERCP* og helsti kostur hennar er að tíðni brisbólgu í kjölfar ERCP er lægri en ef ERCP er gert án leiðara.^{131,132}

Lokaorð

Fylgikvillar gallsteina eru algengir, hafa margvíslegar birtingar-

myndir og innlögnum og aðgerðum vegna þeirra fer fjölgandi. Sjúklingar geta verið á öllum aldri og komið úr hvaða þjóðfélags-hópi sem er. Uppvinnsla og greining krefst nákvæmni þar sem meðferð ólíkra fylgikvilla er mismunandi. Endanleg meðferð felst þó í gallblöðrutöku og ætti því að vísa sjúklingi til skurðlæknis þegar einkenni hafa gert vart við sig.

Þakkir

Höfundar vilja þakka Ionu Sjöfn Huntingdon Williams fyrir leyfi til notkunar á mynd af skiptingu lifrar í geira sem hún hannaði (mynd 1).

Greinin barst til blaðsins 28. maí 2020, samþykkt til birtingar 24. ágúst 2020.

ENGLISH SUMMARY

10.17992/ibl.2020.10.602

Gallstones – review

Katrín Hjaltadóttir¹

Krístín Huld Haraldsdóttir^{2,3}

Páll Helgi Möller^{2,3}

Key words: *gallstones, cholecystitis, biliary stones.*

Correspondence: Katrín Hjaltadóttir. katrinhjaltadottir@gmail.com

¹Surgery Department The Sahlgrenska Hospital Gothenburg, Sweden, ²Surgery Department Landspítali University Hospital, ³Faculty of Medicine University of Iceland, Reykjavik.

The prevalence of gallstones is 20 % making it one of the most common causes for admissions to surgical wards. It seems that admissions and operations for gallstone disease are increasing.

Gallstones are formed in the gallbladder but can also form in the biliary tree and most are made of cholesterol which is absorbed from the diet.

Risk factors for gallstones and gallstone related disease are for example female gender, obesity and rapid weight loss. Most patients with gallstones never experience any symptoms but the risk of presenting with complications related to gallstones is two percent per year.

Patients with gallstones can present with pain or other more serious complications that demand surgical treatment and follow-up. This article will cover pathophysiology, complications, diagnosis and treatment of gallstone disease.

Heimildir

- Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology* 2019; 156: 254-72. e11.
- Bray F, Balcaen T, Baro E, et al. Increased incidence of cholecystectomy related to gallbladder disease in France: Analysis of 807,307 cholecystectomy procedures over a period of seven years. *J Visc Surg* 2019; 156: 209-15.
- Enochsson L, Sandblom G, Österberg J, et al. [GallRiks 10 years. Quality registry for gallstone surgery have improved health care]. *Lakartidningen* 2015; 112: DCE6.
- Aerts R, Penninckx F. The burden of gallstone disease in Europe. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 Suppl 3: 49-53.
- Everhart JE, Yeh F, Lee ET, et al. Prevalence of gallbladder disease in American Indian populations: findings from the Strong Heart Study. *Hepatology* 2002; 35: 1507-12.
- Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 6: 172-87.
- Pogorelic Z, Aralica M, Jukić M, et al. Gallbladder Disease in Children: A 20-year Single-center Experience. *Indian Pediatr* 2019; 56: 384-6.
- Noviello C, Papparella A, Romano M, et al. Risk Factors of Cholelithiasis Unrelated to Hematological Disorders in Pediatric Patients Undergoing Cholecystectomy. *Gastroenterology Res* 2018; 11: 346-8.
- Ahmed M. Acute cholangitis - an update. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2018; 9: 1-7.
- Abou-Khalil JE, Bertens KA. Embryology, Anatomy, and Imaging of the Biliary Tree. *Surg Clin North Am* 2019; 99: 163-74.
- Wang HH, Tiangang L, Portincasa P, et al. New insights into the role of Lith genes in the formation of cholesterol-supersaturated bile. *Liver Res* 2017; 1: 42-53.
- Itani M, Dubinsky TJ. Physical Chemistry of Bile: Detailed Pathogenesis of Cholelithiasis. *Ultrasound Q* 2017; 33: 229-36.
- Keplinger KM, Bloomston M. Anatomy and embryology of the biliary tract. *Surg Clin North Am* 2014; 94: 203-17.
- Vitek L, Carey MC. New pathophysiological concepts underlying pathogenesis of pigment gallstones. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 122-9.
- Tazuma S. Gallstone disease: Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 1075-83.
- Di Ciaula A, Wang DQ, Portincasa P. An update on the pathogenesis of cholesterol gallstone disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34: 71-80.
- Rebholz C, Krawczyk M, Lammert F. Genetics of gallstone disease. *Eur J Clin Invest* 2018; 48: e12935.
- Bass G, Gilani SN, Walsh TN. Validating the 5Fs mnemonic for cholelithiasis: time to include family history. *Postgrad Med J* 2013; 89: 638-41.
- Pak M, Lindseth G. Risk Factors for Cholelithiasis. *Gastroenterol Nurs* 2016; 39: 297-309.
- Ansari-Moghaddam A, Khorram A, Miri-Bonjar M, et al. The Prevalence and Risk Factors of Gallstone Among Adults in South-East of Iran: A Population-Based Study. *Glob J Health Sci* 2015; 8: 60-7.
- Ko CW, Beresford SA, Schulte SJ, et al. Incidence, natural history, and risk factors for biliary sludge and stones during pregnancy. *Hepatology* 2005; 41: 359-65.
- Kolbeinnsson HM, Harðardóttir H, Birgisson G, et al. Gallsteinasjúkdómur hjá þunguðum konum á Landspítala 1990-2010. *Læknablaðið* 2016; 102: 538-42.
- Grimaldi CH, Nelson RG, Pettitt DJ, et al. Increased mortality with gallstone disease: results of a 20-year population-based survey in Pima Indians. *Ann Intern Med* 1993; 118: 185-190.
- Biss K, Ho KJ, Mikkelsen B, et al. Some unique biologic characteristics of the Masai of East Africa. *N Engl J Med* 1971; 284: 694-9.
- Everhart JE. Gallstones and ethnicity in the Americas. *J Assoc Acad Minor Phys* 2001; 12: 137-43.
- Shaffer EA. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 981-996.

27. Figueiredo JC, Haiman C, Porcel J, et al. Sex and ethnic/racial-specific risk factors for gallbladder disease. *BMC Gastroenterol* 2017; 17: 153.

28. Chang CM, Chiu TH, Chang CC, et al. Plant-Based Diet, Cholesterol, and Risk of Gallstone Disease: A Prospective Study. *Nutrients* 2019; 11: 335.

29. Zhang JW, Xiong JP, Xu WY, et al. Fruits and vegetables consumption and the risk of gallstone disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e16404.

30. Hemminki K, Hemminki O, Försti A, et al. Familial risks for gallstones in the population of Sweden. *BMJ Open Gastroenterol* 2017; 4: e000188.

31. Kimura Y, Takada T, Kawarada Y, et al. Definitions, pathophysiology, and epidemiology of acute cholangitis and cholecystitis: Tokyo Guidelines. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14: 15-26.

32. Klass DM, Bührmann K, Sauter G, et al. Biliary lipids, cholesterol and bile synthesis: different adaptive mechanisms to dietary cholesterol in lean and obese subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 895-905.

33. Lin IC, Yang YW, Wu MF, et al. The association of metabolic syndrome and its factors with gallstone disease. *BMC Fam Pract* 2014; 15: 138.

34. Cruz-Monserrate Z, Conwell DL, Krishna SG. The Impact of Obesity on Gallstone Disease, Acute Pancreatitis, and Pancreatic Cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2016; 45: 625-37.

35. Aune D, Vatten LJ. Diabetes mellitus and the risk of gallbladder disease: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Diabetes Complications* 2016; 30: 368-73.

36. Kim HS, Cho SK, Kim CS, et al. Big data and analysis of risk factors for gallbladder disease in the young generation of Korea. *PLoS One* 2019; 14: e0211480.

37. Talha A, Abdelbaki T, Farouk A, et al. Cholelithiasis after bariatric surgery, incidence, and prophylaxis: randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2019; Dec 19.

38. Manatsathit W, Leelasinjaroen P, Al-Hamid H, et al. The incidence of cholelithiasis after sleeve gastrectomy and its association with weight loss: A two-centre retrospective cohort study. *Int J Surg* 2016; 30: 13-8.

39. Lim R, Beekley A, Johnson DC, et al. Early and late complications of bariatric operation. *Trauma Surg Acute Care Open* 2018; 3: e000219.

40. Morais M, Faria G, Preto J, et al. Gallstones and Bariatric Surgery: To Treat or Not to Treat? *World J Surg* 2016; 40: 2904-10.

41. Yardimci S, Coskun M, Demircioglu S, et al. Is Concomitant Cholecystectomy Necessary for Asymptomatic Cholelithiasis During Laparoscopic Sleeve Gastrectomy? *Obes Surg* 2018; 28: 469-73.

42. Hasan MY, Lomanto D, Loh LL, et al. Gallstone Disease After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in an Asian Population-What Proportion of Gallstones Actually Becomes Symptomatic? *Obes Surg* 2017; 27: 2419-23.

43. Wanjura V, Sandblom G, Österberg J, et al. Cholecystectomy after gastric bypass-incidence and complications. *Surg Obes Relat Dis* 2017; 13: 979-87.

44. Þórarinsdóttir R, Pálmason V, Leifsson BG, et al. Árangur magahjúveituaðgerða á Íslandi 2001-2015. *Læknablaðið* 2016; 102: 426-32.

45. Sellers ZM, Thorson C, Co S, et al. Feeding the Impact of Long-Term Total Parenteral Nutrition. *Dig Dis Sci* 2017; 62: 3317-20.

46. Ibrahim M, Sarvepalli S, Morris-Stiff G, et al. Gallstones: Watch and wait, or intervene? *Cleve Clin J Med* 2018; 85: 323-31.

47. Shabanzadeh DM. Incidence of gallstone disease and complications. *Curr Opin Gastroenterol* 2018; 34: 81-9.

48. Gurusamy KS, Davidson BR. Surgical treatment of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am* 2010; 39: 229-244, viii.

49. Abraham S, Rivero HG, Erlikh IV, et al. Surgical and nonsurgical management of gallstones. *Am Fam Physician* 2014; 89: 795-802.

50. Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16024.

51. Berger MY, van der Velden JJ, Lijmer JG, et al. Abdominal symptoms: do they predict gallstones? A systematic review. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 70-6.

52. Fraquelli M, Casazza G, Conte D, et al. Non-steroid anti-inflammatory drugs for biliary colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 9: CD006390.

53. Di Ciaula A, Garruti G, Frühbeck G, et al. The Role of Diet in the Pathogenesis of Cholesterol Gallstones. *Curr Med Chem* 2019; 26: 3620-38.

54. Gossman W, Dayal N, Meseha M. Biliary colic. 2019. StatPearls publishing.

55. Halpin V. Acute cholecystitis. *BMJ Clin Evid* 2014; 2014: 0411.

56. Darkahi B, Sandblom G, Liljeholm H, et al. Biliary microflora in patients undergoing cholecystectomy. *Surg Infect (Larchmt)* 2014; 15: 262-5.

57. Yun SP, Seo HI. Clinical aspects of bile culture in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e11234.

58. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D, et al. Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018; 25: 3-16.

59. Balmadrid B. Recent advances in management of calculous cholecystitis. *F1000Res* 2018; 7.

60. Israel E, Fruchtmann H, Hakimian D, et al. Ascites and Gallbladder Abnormalities are Frequent Findings in Adults with Hepatitis A Virus Infection. *Isr Med Assoc J* 2019; 21: 24-8.

61. Ormarsdóttir S, Möller PH, Óskarsdóttir AR, et al. Evróþufaraldr lífrarþólgu A á Íslandi árið 2017. Algengur breytingar í gallblöðru á myndgreiningu. *Læknablaðið* 2018; 104: 283-7.

62. Rahal MA, Rammal MO, Karaoui W, et al. Predictors of bile tree pathology in patients presenting with gallbladder disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29: 1017-21.

63. Chisholm PR, Patel AH, Law RJ, et al. Preoperative predictors of choledocholithiasis in patients presenting with acute calculous cholecystitis. *Gastrointest Endosc* 2019; 89: 977-983. e972.

64. Chatila AT, Bilal M, Guturu P. Evaluation and management of acute pancreatitis. *World J Clin Cases* 2019; 7: 1006-20.

65. Vidarsdóttir H, Möller PH, Thorarinsdóttir H, Björnsson ES. Acute pancreatitis: a prospective study on incidence, etiology, and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 1068-75.

66. Vege SS, Whitcomb DC, Grover S. Management of acute pancreatitis. 2019. UpToDate.

67. Garber A, Frakes C, Arora Z, et al. Mechanisms and Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract* 2018; 2018: 6218798.

68. Waller A, Long B, Koyfman A, et al. Acute Pancreatitis: Updates for Emergency Clinicians. *J Emerg Med* 2018; 55: 769-79.

69. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg* 2016; 59: 128-40.

70. Lankisch PG, Burchard-Reckert S, Lehnich D. Underestimation of acute pancreatitis: patients with only a small increase in amylase/lipase levels can also have or develop severe acute pancreatitis. *Gut* 1999; 44: 542-4.

Allur heimildalistinn (1-132) er birtur með greininni á heimasíðu Læknablaðsins.



Xarelto 2,5 mg filmuhúðaðar töflur

Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfssins komist fljótt og örugglega til skila. Tilkynna skal Lyfjastofnun um allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. **Virkt efni:** Rivaroxaban. **Ábendingar:** Xarelto, gefið ásamt asetýlsalísýlsýru einni sér eða asetýlsalísýlsýru auk ticlopidíns eða ticlopidíns, er ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar gegn blóðsega af völdum æðakökunar (atherothrombotic events) hjá fullorðnum sjúklingum eftir brátt kransæðahlekkenni (acute coronary syndrome) með hækkuðum lífmerkjum (biomarkers) fyrir hjartakvilla. Xarelto, gefið ásamt asetýlsalísýlsýru, er ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar gegn blóðsega af völdum æðakökunar (atherothrombotic events) hjá fullorðnum sjúklingum með kransæðasjúkdóm (coronary artery disease) eða útslagæðakvilla með einkennum (symptomatic peripheral artery disease) í mikilli hættu á blóðþurrð. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum. Virk blæðing sem hefur klínísku þýðingu. Áverki eða ástand þar sem talið er að hættu geti verið á mikilli blæðingu. Um getur verið að ræða sár sem er eða hefur nýlega verið í meltingarvegi, illkynja æxli þar sem mikil hættu er á blæðingu, nýlegan áverka á heila eða mænu, nýlega aðgerð á heila, mænu eða auga, nýlega innankúpublæðingu, þekktá æðahnúta í vélinda eða grun um slíkt, missmíði slag- og bláæðatenginga, aðagúplu, eða mjög afbrigðilegar æðar í mænu eða heila. Samhliða meðferð með öðrum segavarnarlyfjum, t.d. ósundurgreindu (unfractionated) heparíni, léttu (low molecular weight) heparíni (enoxaparín, dalteparín o.s.frv.), heparín afleiðum (t.d. fondaparínux), segavarnarlyfjum til inntöku (warfarín, dabíगतan etíxílat, apíxaban o.s.frv.), nema við þær sérstöku aðstæður að verið sé að skipta um blóðþynningsmeðferð eða ef ósundurgreint heparín er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda önum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð. Meðferð samhliða blóðfögherjandi lyfjum við bráðu kransæðahlekkenni hjá sjúklingum sem áður hafa fengið heilaslaga eða skammvinnu blóðþurrð í heila (TIA). Samhliða meðferð við kransæðasjúkdómi eða útslagæðakvilla með asetýlsalísýlsýru hjá sjúklingum með sögu um heilaslaga með blæðingu eða örðrepi (lacunar stroke) eða einhverja tegund heilaslaga innan síðasta mánaðar. Lífrarsjúkdómur með blóðstorkurtruflunum og blæðingarhættu sem hefur klínísku þýðingu þar með talið hjá sjúklingum með skorpulífur af flokki Child Pugh B og C. Meðganga og brjóstgjöf. **Markaðsleyfishafi:** Bayer AG. **Heimild:** Unnið í mars 2020 úr Samantekt á eiginleikum lyfs (nóvember 2019). **Nálgást má upplýsingar um lyfið og samantekt á eiginleikum þess, fylgiseðil, verð og greiðsluþáttöku á vef Lyfjastofnunar, www.serlyfjaskra.is. Vinsamlegast kynnið ykkur fræðsuefni ætlað læknum og sjúklingum áður en notkun lyfssins hefst. Afhenda skal öllum sjúklingum öryggiskort áður en meðferð er hafin. Vinsamlegast hafið samband við umboðsaðila lyfssins (cepharma hf.) í síma 840 8000 ef óskað er eftir fræðsuefni fyrir lyfið.**

BAY200302



Eliquis (apixaban) 2,5 mg og 5 mg filmuhúðaðar töflur.

Ábendingar: Eliquis 2,5 mg: Forvörn gegn bláæðasegareki (VTE) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnéliðskipti. **Eliquis 2,5 mg og 5 mg:** Forvörn gegn heilaslaga og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatíf sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (non-valvular atrial fibrillation, NVAF) ásamt einum eða fleiri áhættuþáttum, svo sem sögu um heilaslaga eða tímabundna blóðþurrð í heila (transient ischaemic attack, TIA), aldur ≥ 75 ára, háþrýsting, sykursýki eða hjartabilun með einkennum (NYHA flokkur ≥ II). Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum (DVT) og lungnasegareki (PE), og forvörn gegn endurtekinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki hjá fullorðnum.

Frábendingar: Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum. Virk blæðing sem hefur klínísku þýðingu. Lífrarsjúkdómur sem fylgir blóðstorkukvilli og blæðingarhættu sem hefur klínísku þýðingu. Vefjaskemmdir eða kvillar ef það er talið vera áhættuþáttur fyrir verulegri blæðingarhættu. Þar með talið nýlegur eða virkur sársjúkdómur í meltingarvegi, illkynja æxli með mikilli blæðingarhættu, nýlegir áverkar á heila eða mænu, nýleg skurðaðgerð á heila, mænu eða auga, nýleg innankúpublæðing, æðahnútar í vélinda eða grunur um slíkt, slagæða- og bláæðatenging, aðagúlar eða meiriháttar óeðlilegar æðar í mænu eða heila. Samhliða meðferð með öðru segavarnarlyfi, t.d. ósundurgreint (unfractionated) heparíni, létt (low molecular weight) heparín (enoxaparín, dalteparín, o.s.frv.), heparín afleiður (fondaparínux, o.s.frv.), segavarnarlyf til inntöku (warfarín, rivaroxaban, dabíगतan, o.s.frv.), nema í þeim sérstöku tilvikum þegar skipt er um meðferð með segavarnarlyfjum, ef ósundurgreint heparín er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda önum æðalegg í miðlægri bláæð eða slagæð eða þegar ósundurgreint heparín er gefið meðan á brennsluáðgerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs stendur.

Nálgást má upplýsingar um lyfið og samantekt á eiginleikum þess, fylgiseðil, verð og greiðsluþáttöku á vef Lyfjastofnunar, www.serlyfjaskra.is.

Markaðsleyfishafi: Bristol-Myers Squibb/Pfizer EELG. Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) dags. 3. ágúst 2020. Sá sem ávísar lyfinu þarf að hafa kynnt sér fræðsuefni (RMP) fyrir lyfið og tiltekið fræðsuefni ætlað sjúklingum (öryggisspjaldr sjúklinga) áður en notkun lyfssins hefst. Ef óskað er eftir fræðsuefni eða frekari upplýsingum má hafa samband við umboðsaðila: lcepharma hf., Lnglháls 13, 110 Reykjavík, sími 540 8000.