

Differentialdiagnose der neonatalen Cholestase: 50 Patienten einer prospektiven Erhebung

Gerner P., Lainka E., Hörning A., Dechene A., Hoyer P., Kathemann S.

* Klinik für Kinderheilkunde II, Universitätsklinikum Essen, www.kinder-gastroenterologie-essen.de

** Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum Essen

Hintergrund: Die neonatale Cholestase ist ein potentieller pädiatrischer Notfall. Eine rasche Diagnosesicherung verbessert in vielen Fällen den weiteren Verlauf des Patienten. Viele ältere Studien zeigten einen Anteil von rund 20-25% ätiologisch unklarer oder nur deskriptiv als sogenannte Riesenzellhepatitis klassifizierte Cholestasen. Da sich die Diagnostik in einigen Bereichen weiterentwickelt hat ist anzunehmen, dass der Anteil ungeklärter Fälle abnimmt.

Ziel: Welche Erkrankungen und in welcher Häufigkeit führen in Deutschland zu einer neonatalen Cholestase an einem tertiären Zentrum? Welche Schwierigkeiten und Stolpersteine beeinträchtigen die Diagnosefindung?

Methoden: In einer prospektiven Erhebung wurden an unserer Klinik von Juli 2009 bis Januar 2012 alle Fälle einer neonatalen Cholestasen gesammelt. In die Studie wurden nur „unklare“ Fälle aufgenommen. Patienten mit einer schon feststehenden Diagnose, die zur weiteren Therapie kamen wurden nicht in die Studie aufgenommen.

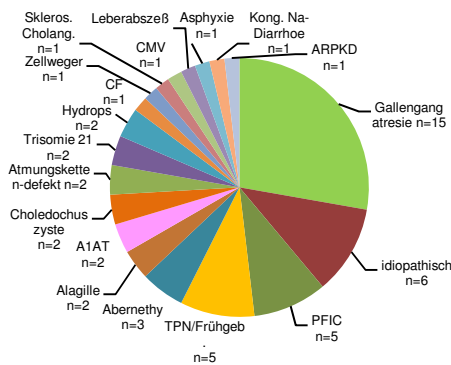


Abbildung 1: Gerner et al., prospektiv 2009-2012

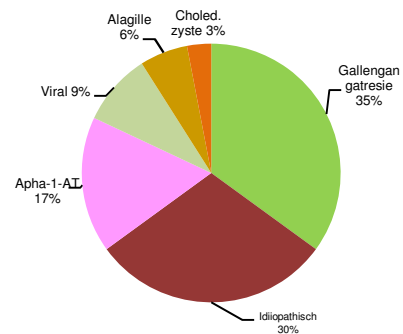


Abbildung 2: Mieli-Vergani et al., Lancet 1989, retrospektiv 1970-1989

Erkrankung	Diagnostik (Auswahl)	Stolpersteine
Gallengangatresie	Falls Stuhl entfärbt ERC ab ca. 2500g KG mit speziellem Säuglings-Duodenoskop gut möglich.	- Entscheidung ob Stuhl entfärbt nicht immer einfach, Verfälschung durch dunklen Urin oder Medikamente möglich. - Eine fehlende Kontrastierung der Gallenwege in der Cholangiographie ist noch kein sicherer Beweis für eine GGA. DD Alagille, A1AT-Mangel u.a. - Gallenblasengröße <2cm (nüchtern) ist auffällig. Auch eine größere Gallenblase ist aber bei GGA möglich.
PFIC	Leberbiopsat auf Trockeneis (also nicht alles in Formalin fixieren), d.h. oft 2 Biopsien nötig. Immunhistochemie gelingt bei Typ 2 in ca. 90%, bei Typ 3 zu ca. 60%, Typ 1 schwierig. Genetik für alle Typen möglich. Bei normaler/minimal erhöhter GGT Typ 1 oder 2 oder Gallensäuresynthesedefekt	- Bei Verdacht dran denken „eine Probe bei -80°C zu asservieren.“
Abernethy-Malformation	Sonographie, erhöhtes Ammoniak	- Verfolgung der Pfortaderäste bis weit intrahepatisch da sonst intrahepatisch-systemische Shunts nicht erkannt werden
Alagille-Syndrom	Herzfehler 94%, Vertebrae 61%, Fazies 92%, Ocular 80%, Renal 40%	- Fazies bei Neugeborenen nicht immer sicher zuzuordnen - Herzfehler kann auch sehr milde sein (oder ganz fehlen) - Abgrenzung zur Gallengangatresie anfangs nicht immer einfach (aber sehr wichtig!)
Alpha-1-Antitrypsin-Mangel	A1AT-Spiegel im Serum, besser Phänotypisierung im Blut	- A1AT ist ein Akute Phaseprotein, falsch hohe (normwertige) Spiegel sind möglich
Autoimmunhepatitis	ANA, SMA, SLA, LKM-1, Histo, IgG, Gamma-Globuline	- Die Autoantikörpermessungen variieren zwischen den Laboren und verschiedenen Testmethoden teilweise extrem! Ggf. Kontrollbestimmung in sehr erfahrener Labor Gerade bei Säuglingen und kleinen Kindern ist der Typ 2 (LKM-1) prävalent, er geht oft mit einem normwertigen IgG einher
Neonatale Hämochromatose	Klinik: oft rascher Beginn mit Lebersversagen, Aszites. MRT Leber/Milz, Transferrinsättigung, Ferritin, Lippenbiopsie auf Eisenüberladung. Therapie Austauschtransfusion.	- Ferritin ist bei vielen Cholestaseformen deutlich erhöht, wichtig ist die weitere Diagnostik mit Transferrinsättigung, ggf. MRT abdominelle Organe oder Lippenbiopsie auf Eisen
Tyrosinämie	In vielen NG-Screenings vorhanden	- 10% der erkrankten NG haben jedoch verzögerten Anstieg des Tyrosins und werden daher vom Screening nicht erfasst. Wiederholung der Diagnostik AS in Plasma und Urin, Succinylazeton im Urin.
Atmungskettendefekte (Mitochondriopathie)	Atmungskettenenzyme aus Leber, ggf. auch Muskel	- Jede Cholestase kann die Atmungskettenkomplexe sekundär schädigen, eine Erniedrigung der Komplexe ist daher noch kein Beweis für eine Mitochondriopathie.
Sklerosierende Cholangitis (neonatal)	ERC	- Kann v.a. endoskopisch per ERC diagnostiziert werden, ansonsten wird die Diagnose leicht verpasst

Schlussfolgerungen: 1. Bei vielen der aufgeführten Erkrankungen erwies sich die ERCP als hilfreiche Methode zur raschen und sicheren Diagnosefindung. Mit einem speziellen Neugeborenduodenoskop können Patienten ab einem Gewicht von ca. 2500g endoskopiert werden. 2. Sollte eine Leberpunktion nötig sein ist es oftmals sinnvoll entsprechendes Gewebe nicht nur für die Histologie sondern auch für weitere Analysen (z.B. Abklärung PFIC oder Atmungskettenenzyme) zu entnehmen.