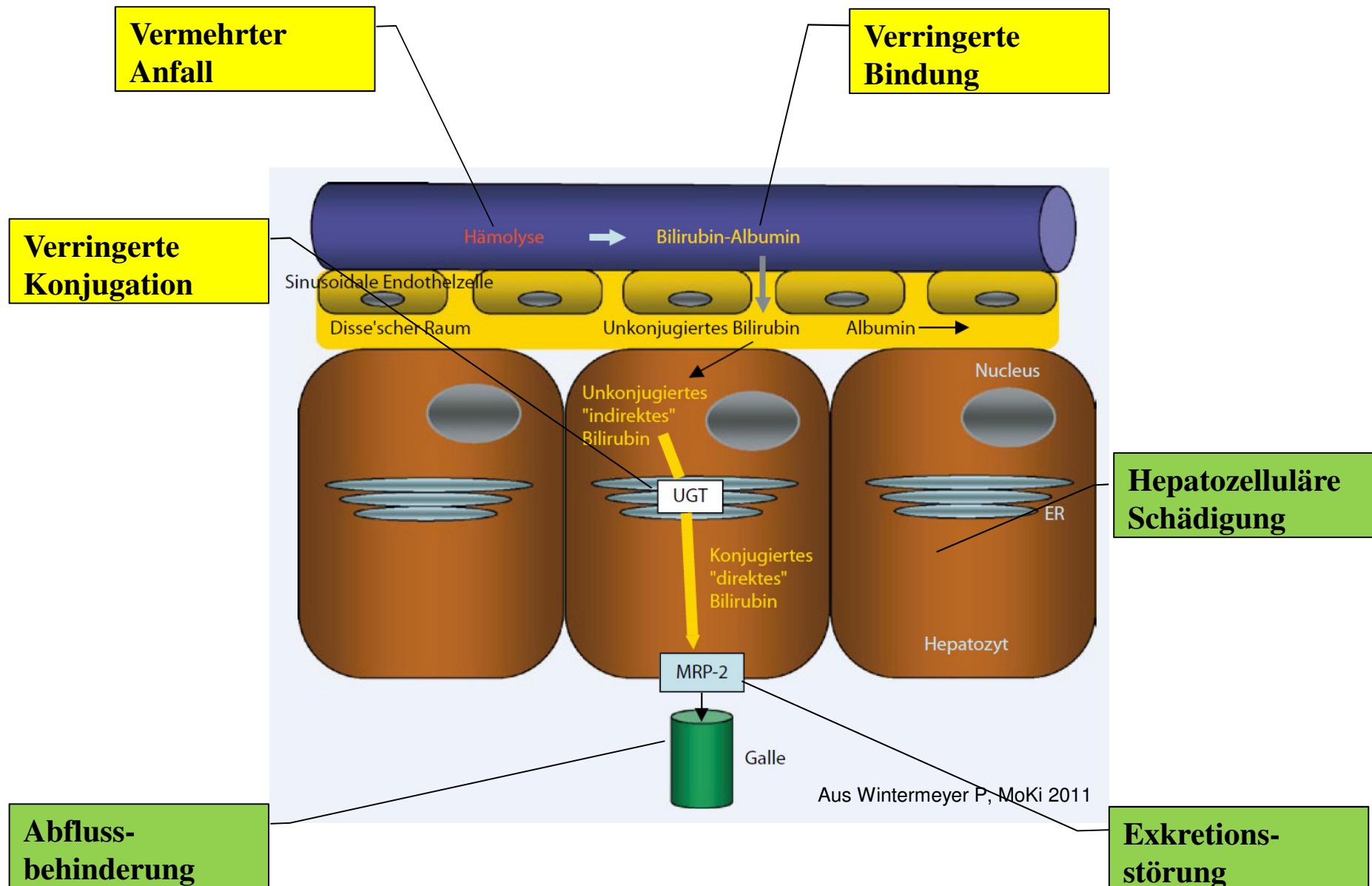




Ikterus jenseits des Säuglingsalters

Christoph Hünseler

Bilirubinstoffwechsel



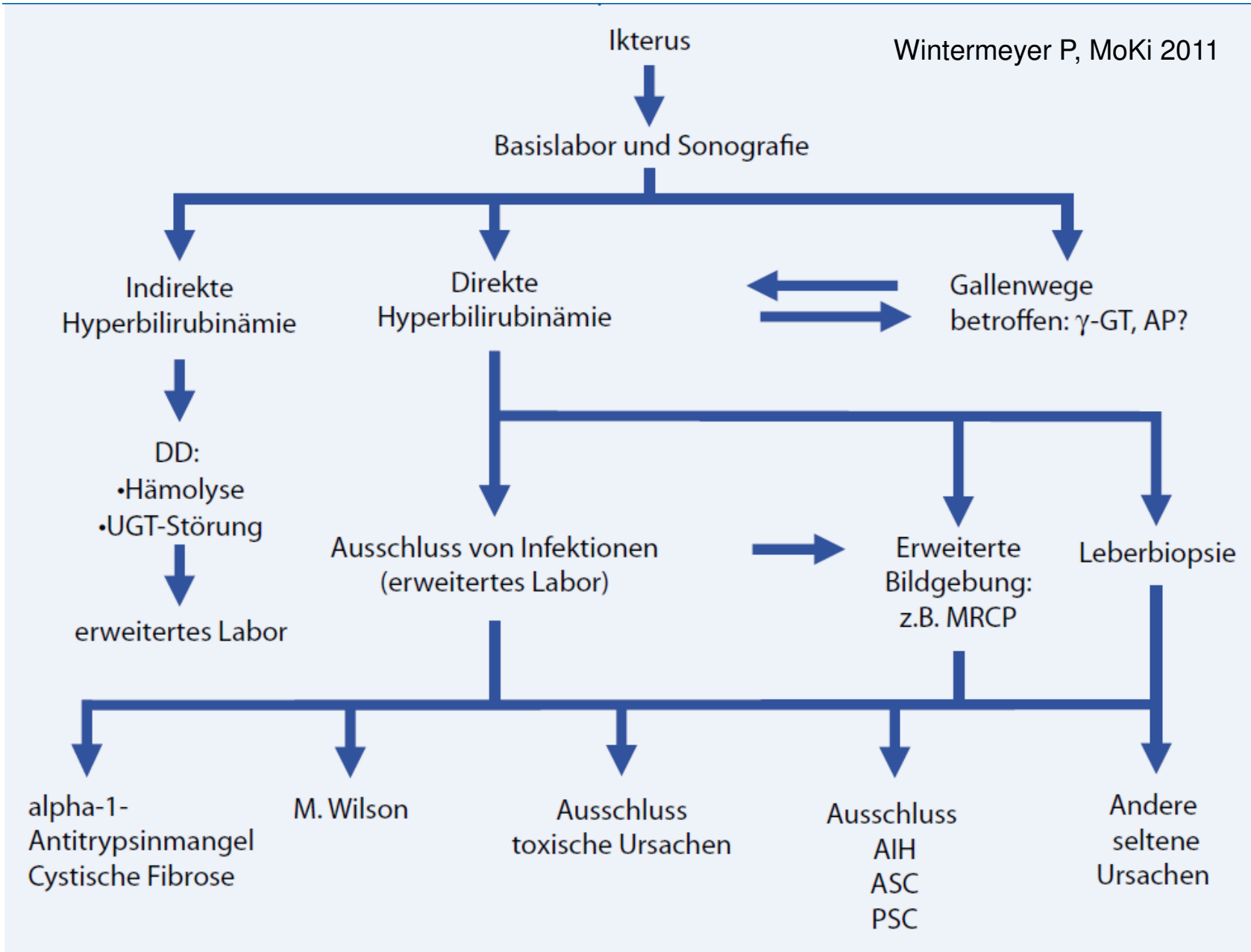
Fallbeispiele

	Patient 1 (16 a)	Patient 2 (16 a)	Patient 3 (6 a)
Bilirubin gesamt (mg/dl)	11,4	18,3	3,5
Bilirubin direkt (mg/dl)	0,6	14,1	2,7
GPT (U/l)	29	1870	215
GOT (U/l)	19	1030	165
gGT (U/l)	39	77	737

- Rasche Unterscheidung zw. direkter und indirekter Hyperbilirubinämie, Hämolyse, Lebererkrankung, Galleabflussstörung wichtig!
- Medikamente?, Vergiftung möglich?
- Familienanamnese, Herkunft?
- Assoziierte Symptome (Fieber, Blässe, Schmerzen, Stuhl- und Urinfarbe, Hepatosplenomegalie, neurologische Symptome, Niereninsuffizienz o. a. ...)?

Diagnostik-Algorithmus Ikterus

Wintermeyer P, MoKi 2011

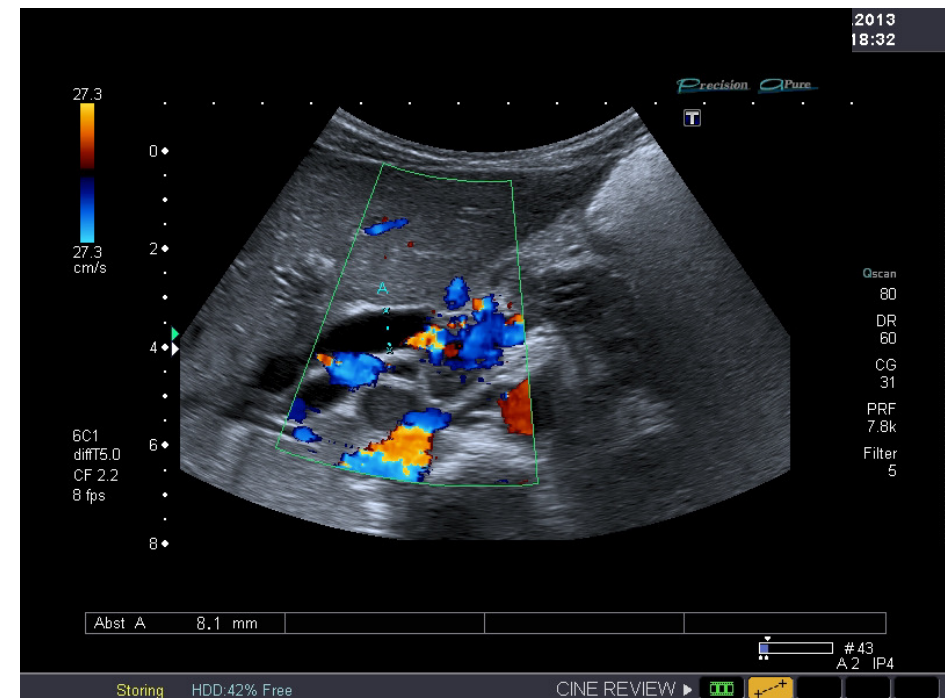
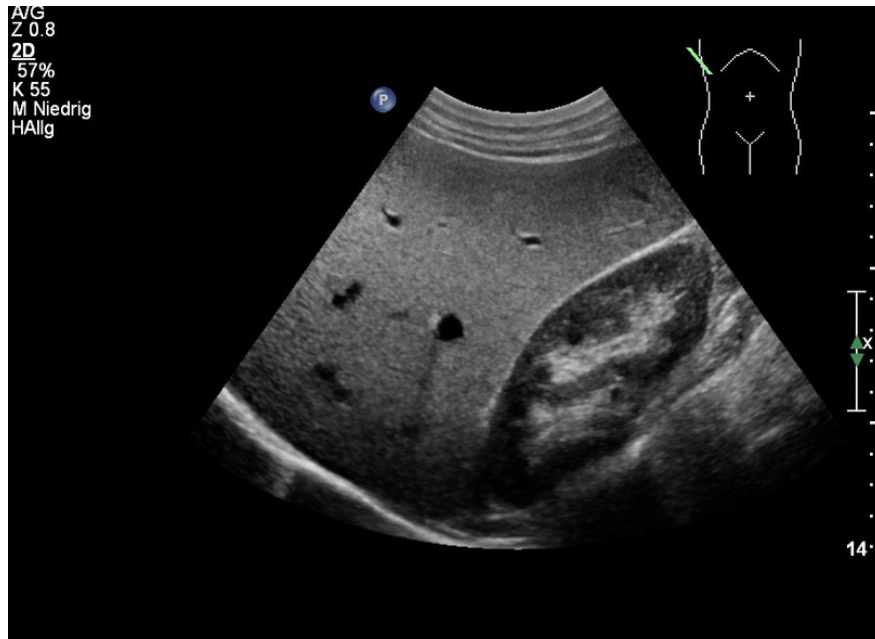


Basis-Labor:

- GOT, GPT, GGT, AP, (Gallensäuren)
- Bilirubin (direkt/indirekt)
- Gerinnung
- CK
- LDH
- Blutbild incl. Retikulozyten
- CRP



Sonographie



Fallbeispiele

	Patient 1 (16 a)	Patient 2 (16 a)	Patient 3 (6 a)
Bilirubin gesamt	11,4	18,3	3,5
Bilirubin direkt	0,6	14,1	2,7
GPT	29	1870	215
GOT	19	1030	165
gGT	39	77	737

Differentialdiagnose der Hyperbilirubinämie ohne Transaminasenerhöhung

Hyperbilirubinämie

Anamnese, körperl. Untersuchung, Routine Labor, Gallensäuren

normal

Nach S. Rahman, 2012

pathologisch

Leberschädigung
anzunehmen

V. a. familiäre Hyperbilirubinämie

Unkonjugierte
Hyperbilirubinämie

Konjugierte
Hyperbilirubinämie

Hämolyse-Labor

positiv

V. a. hämolytische
Erkrankung

negativ

Serum Bilirubin
(mg/dl)

2-6

Serum Bilirubin
(mg/dl)

Koproporphyrin-Isomere
im Urin

< 5

6-25

> 25

Rotor-Syndrom

Dubin-Johnson-Syndrom

2-3x bestätigen

Crigler-Najjar
I bzw. II

Leber-Biopsie

M. Gilbert

Molekular Genetik:
MDR2

Molekulargenetische Testung
UDPG1/TATAA box



Indirekte Hyperbilirubinämie, Ursachen

- **Hämolyse**
 - Erythrozytäre Ursachen:
 - Sphärozytose, Elliptozytose
 - Sichelzellanämie
 - Thalasämie
 - G6PDH-Mangel
 - Pyruvatkinasemangel, Glutathionreduktase Mangel
 - Extraerythrozytäre Ursachen:
 - Isoimmun, Autoimmun
 - Medikamentös-toxisch
 - Chemisch, mechanisch, thermisch, traumatisch, osmotisch
 - HUS
- **Intrahepatische Ursachen ohne Hämolyse**
 - M. Gilbert-Meulengracht
 - Crigler-Najjar Syndrom
- **Albuminmangel, Verdrängung von Bindungsstelle**



Erweiterte Diagnostik bei indirekter Hyperbilirubinämie

- Blutausstrich (z. B. Sphärozytose)
- Haptoglobin im Serum
- Direkter und indirekter Coombs-Test
- Hämoglobinelektrophorese
- Enzymtests in Erythrozyten (G6PDH)
- Ggf. immunologische Untersuchungen
- Ggf. genetische Untersuchungen (z. B. Crigler-Najjar-Syndrom)



Fallbeispiele

	Patient 1 (16 a)	Patient 2 (16 a)	Patient 3 (6 a)
Bilirubin gesamt	11,4	18,3	3,5
Bilirubin direkt	0,6	14,1	2,7
GPT	29	1870	215
GOT	19	1030	165
gGT	39	77	737
AP	139		
Hb	17,7		
LDH	175		
Quick	73		
CK	75		



Patient 1

Criggler-Najjar-Syndrom (UGT1A1-Gen): In den Exons 1-5 und den benachbarten Spleißstellen von UGT1A1 war keine pathogene Mutation nachweisbar. Im Promotor apparent Homozygotie für UGT1A1*28, entsprechend A(TA)₇-TAA. Diese Homozygotie führt zu einer um 70% reduzierten Genexpression, findet sich bei ca. 12% der Europäer, bei erhöhter Hämolyse (hier nicht vorhanden) jedoch mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine Hyperbilirubinämie behaftet.

Der molekulargenetische Befund ist vereinbar mit einem M. Meulengracht,
nicht jedoch mit einer gravierenden Störung der Konjugation wie bei CN1 oder CN2.

Ob es sich formal um echte Homozygotie oder wie auf Grund des hohen Bilirubins zu vermuten um eine Hemizygotie handelt, muss durch Analyse beider Eltern überprüft werden.



Fallbeispiele

	Patient 1 (16 a)	Patient 2 (16 a)	Patient 3 (6 a)
Bilirubin gesamt	11,4	18,3	3,5
Bilirubin direkt	0,6	14,1	2,7
GPT	29	1870	215
GOT	19	1030	165
gGT	39	77	737
AP			
Hb			
LDH			
Quick			
CK			



Direkte (gemischte) Hyperbilirubinämie

- Hepatozelluläre Form (***siehe Vorträge im Rahmen des Seminars***)
 - **Hepatitisen:** Infektiös, Autoimmun, Toxisch
 - **Kardiovaskuläre Störungen:** Budd-Chiari, Portalvenenthrombose; Herzinsuffizienz...
 - **Stoffwechselerkrankungen:** alpha1AT-Mangel, M. Wilson, CF, Hämochromatose, Glykogenosen, FS-Oxidationsstörungen, Mitochondriopathien, Peroxisomale Erkrankungen, Amino- und Organoazidopathien...
 -



Fallbeispiele

	Patient 1 (16 a)	Patient 2 (16 a)	Patient 3 (6 a)
Bilirubin gesamt	11,4	18,3	3,5
Bilirubin direkt	0,6	14,1	2,7
GPT	29	1870	215
GOT	19	1030	165
gGT	39	77	737
AP			
Hb			
LDH			
Quick			
CK			



Fallbeispiele

	Patient 1 (16 a)	Patient 2 (16 a)	Patient 3 (6 a)
Bilirubin gesamt	11,4	18,3	3,5
Bilirubin direkt	0,6	14,1	2,7
GPT	29	1870	215
GOT	19	1030	165
gGT	39	77	
AP			
Hb			
LDH			
Quick			
Lipase			



Ursachen cholestatischer Ikterus

Intrahepatische Cholestase:

- Medikamente (Erythromycin, Carbamazepin, NSAIDs, ...)
- Gallengangshypoplasie (Alagille)
- Caroli-Syndrom
- Sepsis
- TPN
- PSC, PBC
- PFIC

Extrahepatische Cholestase:

- Choledochuszysten
- Cholelithiasis
- Cholangitis
- Extrahepatische Tumore
- Cholangio-Celluläres Carcinom, HCC
- Pankreatitis, Pankreas-Pseudozysten



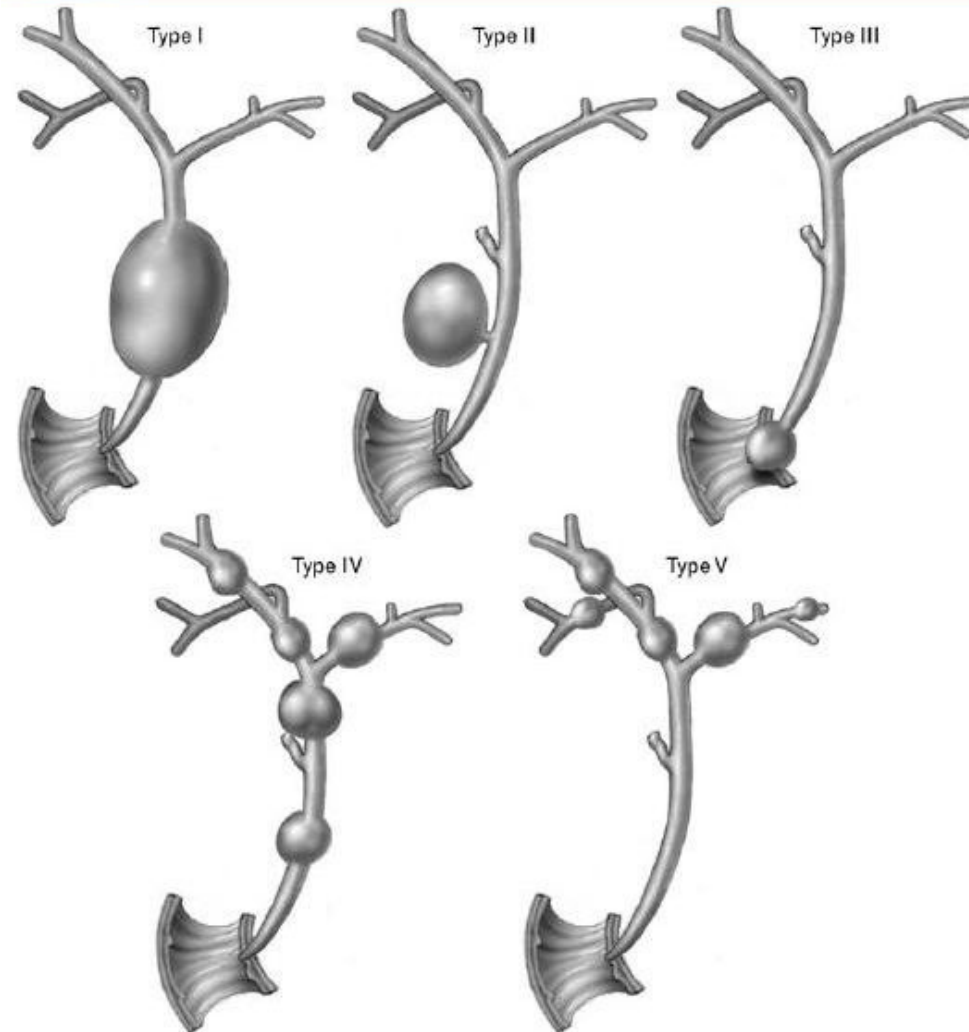
Erweiterte Diagnostik bei Cholestase

- Laboruntersuchungen:
 - ANCA; AMA; IgG, IgG4, IgM
 - C19-9, AFP
 - Vitamine A, E, 25OHD3
 - Calprotectin im Stuhl
 - Pankreaselastase im Stuhl
- Ggf. Molekulargenetische Untersuchungen (PFIC, Alagille,...)
- Sonographie
- Endosonographie
- MRCP
- ERCP (auch therapeutisch)
- Leberbiopsie
- Weitere Organdiagnostik v. a. bei V. a. übergeordnetes Syndrom (z. B. Alagille)



Choledochuszysten, Einteilung nach Todani

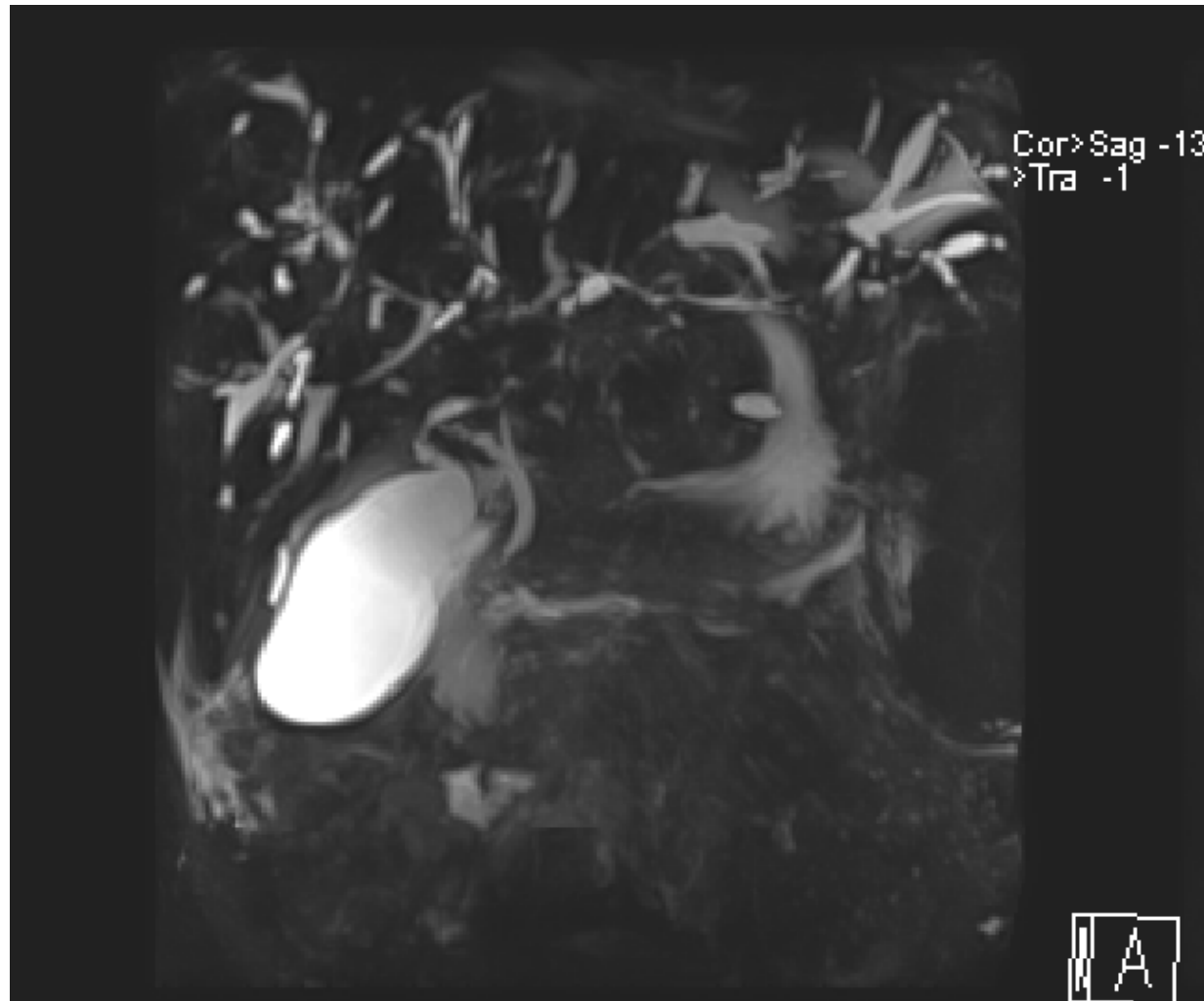
Medscape



Source: Curr Opin Gastroenterol © 2009 Lippincott Williams & Wilkins



Cholestase, Beispiel 3



Zusammenfassung

Hämolyse:

Erythrozytäre Uräkothen:

Hepatitis:

Infektiös, Autoimmun, Toxisch

Intrahepatische Cholestase:

- Medikamente (Erythromycin,

Bei Ikterus, vor allem bei begleitendem Fieber, rasche Unterscheidung zwischen obstruktiver und nicht obstruktiver Cholestase wegen der möglichen Gefährdung und dringlichen Indikation zur Operation oder endoskopischen Intervention!

Beim Ikterus mit Zeichen des akuten Leberversagens muss **frühzeitig Kontakt mit einem Leberzentrum** aufgenommen werden, um die Frage einer eventuellen Lebertransplantation zu erörtern.

- M. Gilbert-Meulengracht
- Crigler-Najjar Syndrom
- Rotor, Dubin-J. Syndr.

Albuminmangel, Verdrängung von Bindungsstelle

Carcinom

- Pankreatitis, Pankreas-Pseudozysten