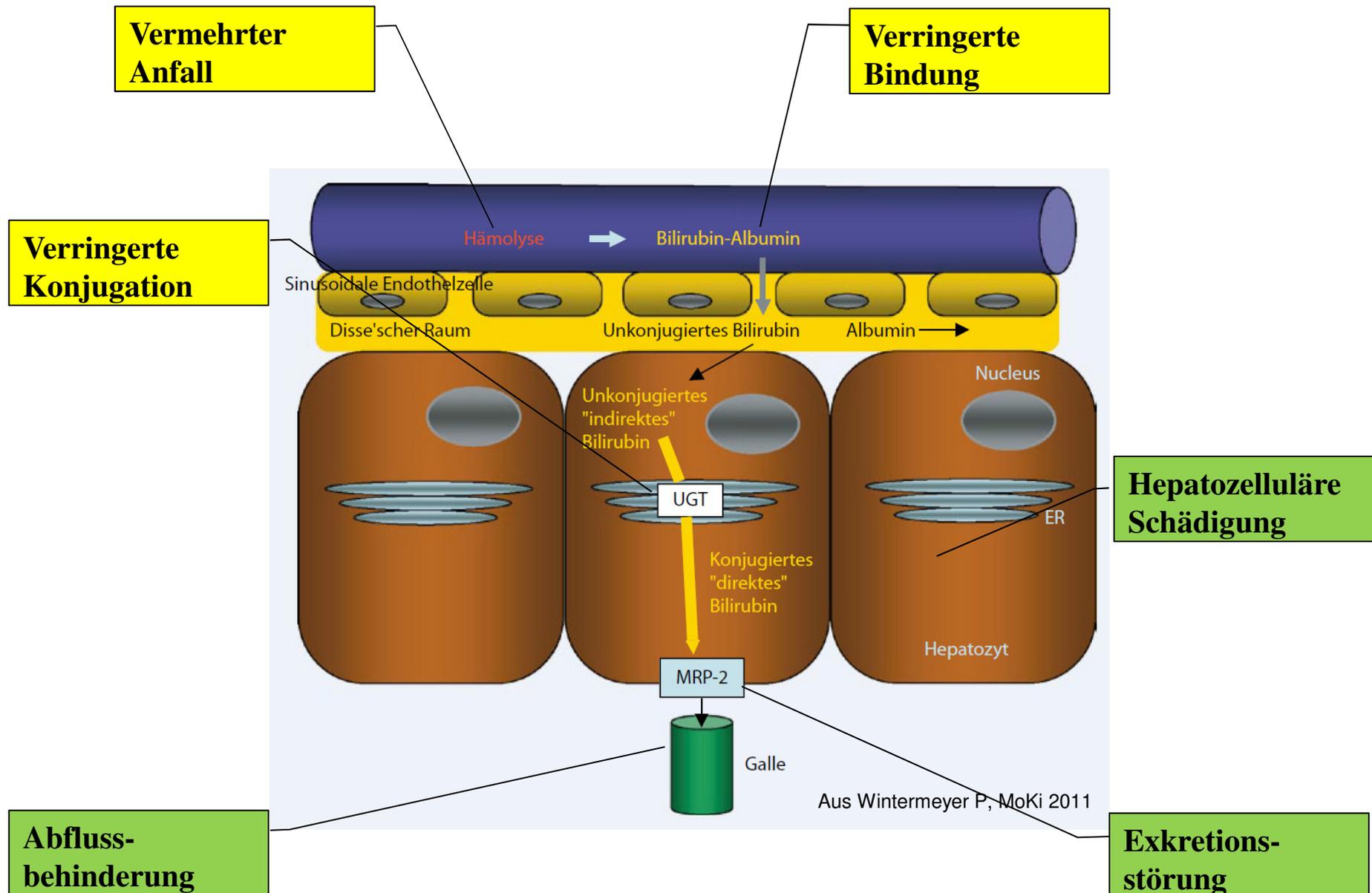




# **Ikterus jenseits des Säuglingsalters**

Christoph Hünseler

# Bilirubinstoffwechsel



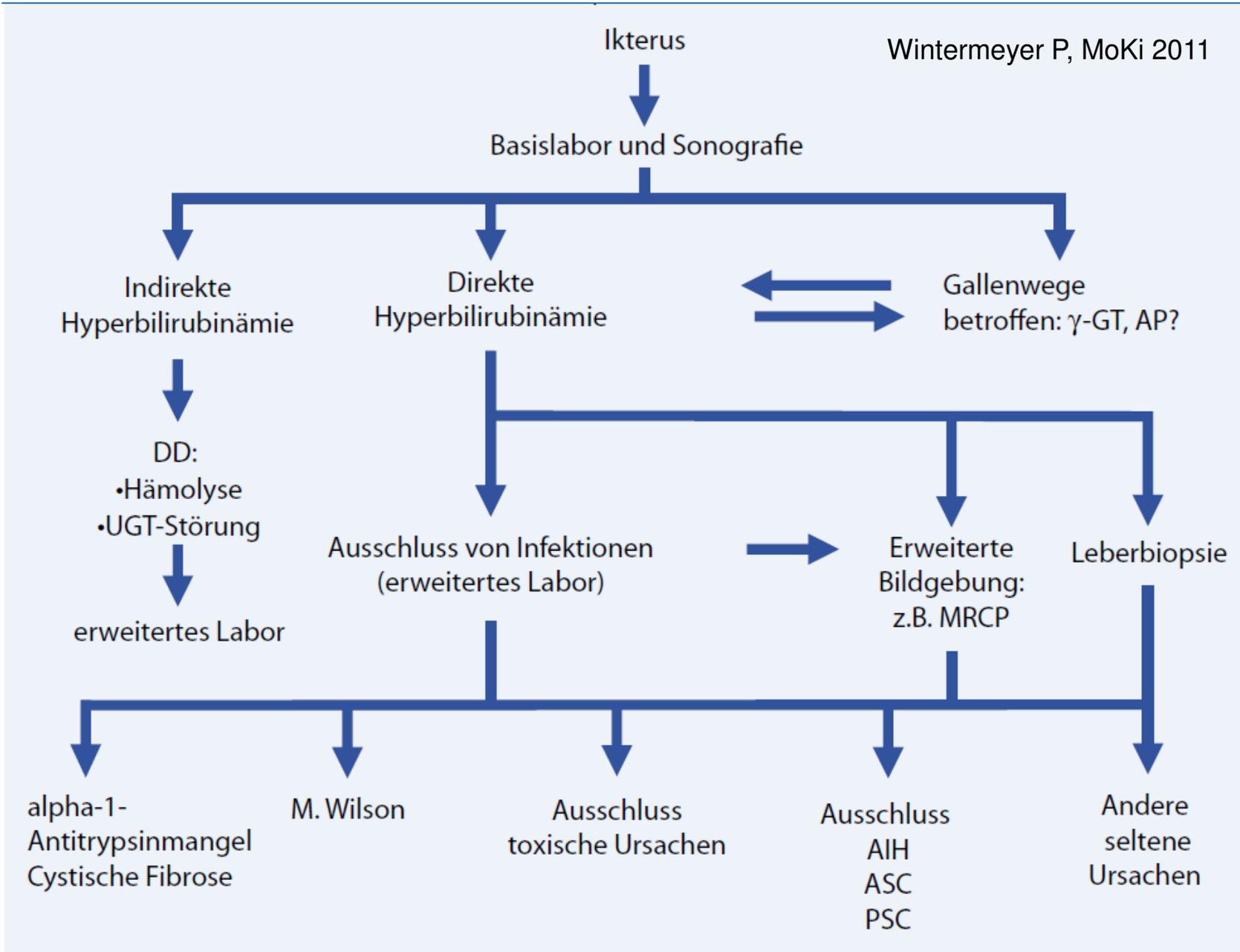
## Fallbeispiele

	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

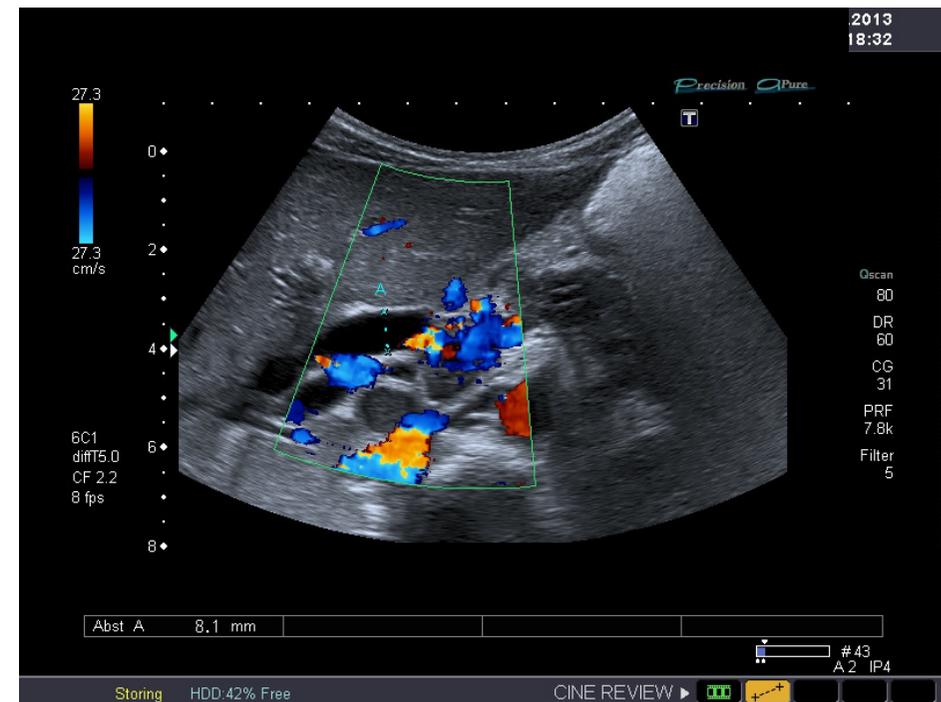


## **Basis-Labor:**

- 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

Molekulargenetische Testung  
UDPG1/TATAA box

Molekular Genetik:  
MDR2



# 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

**Crigler-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)<sub>7</sub>-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



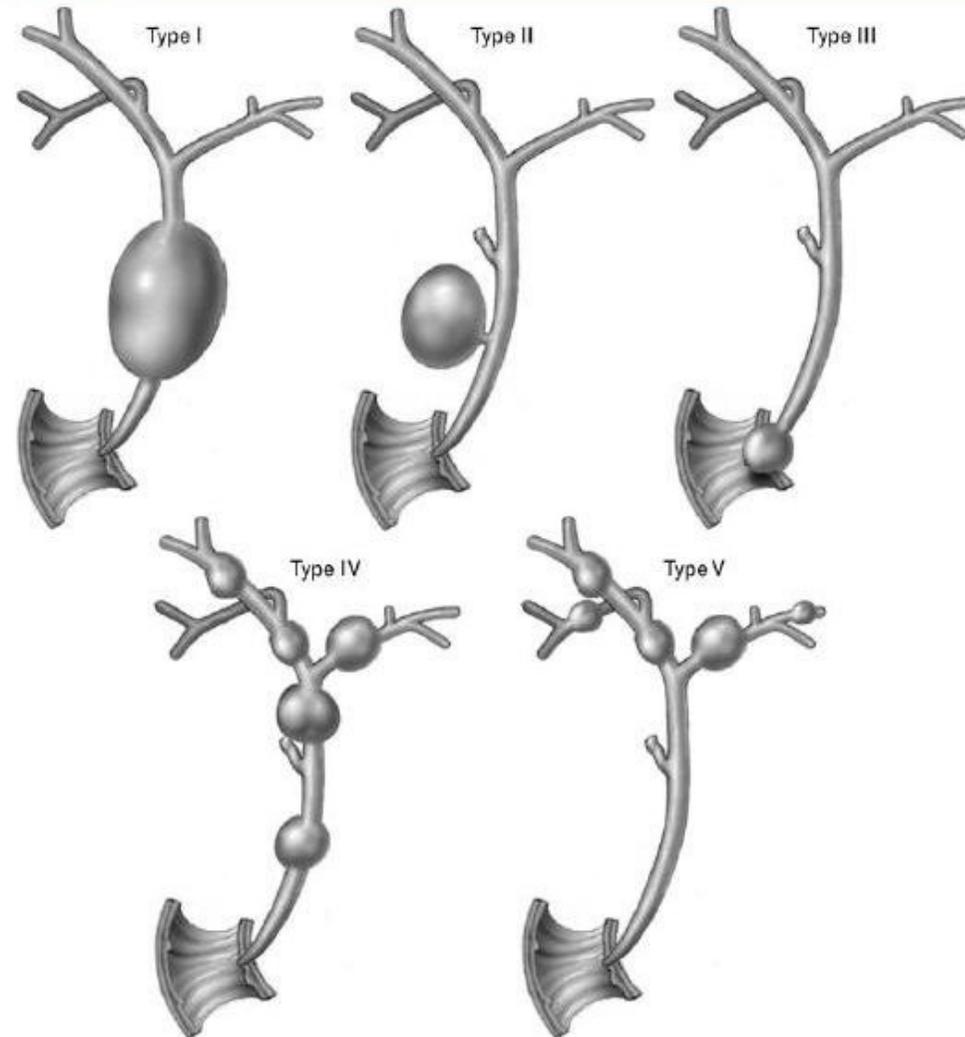
## Erweiterte Diagnostik bei Cholestase

- 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

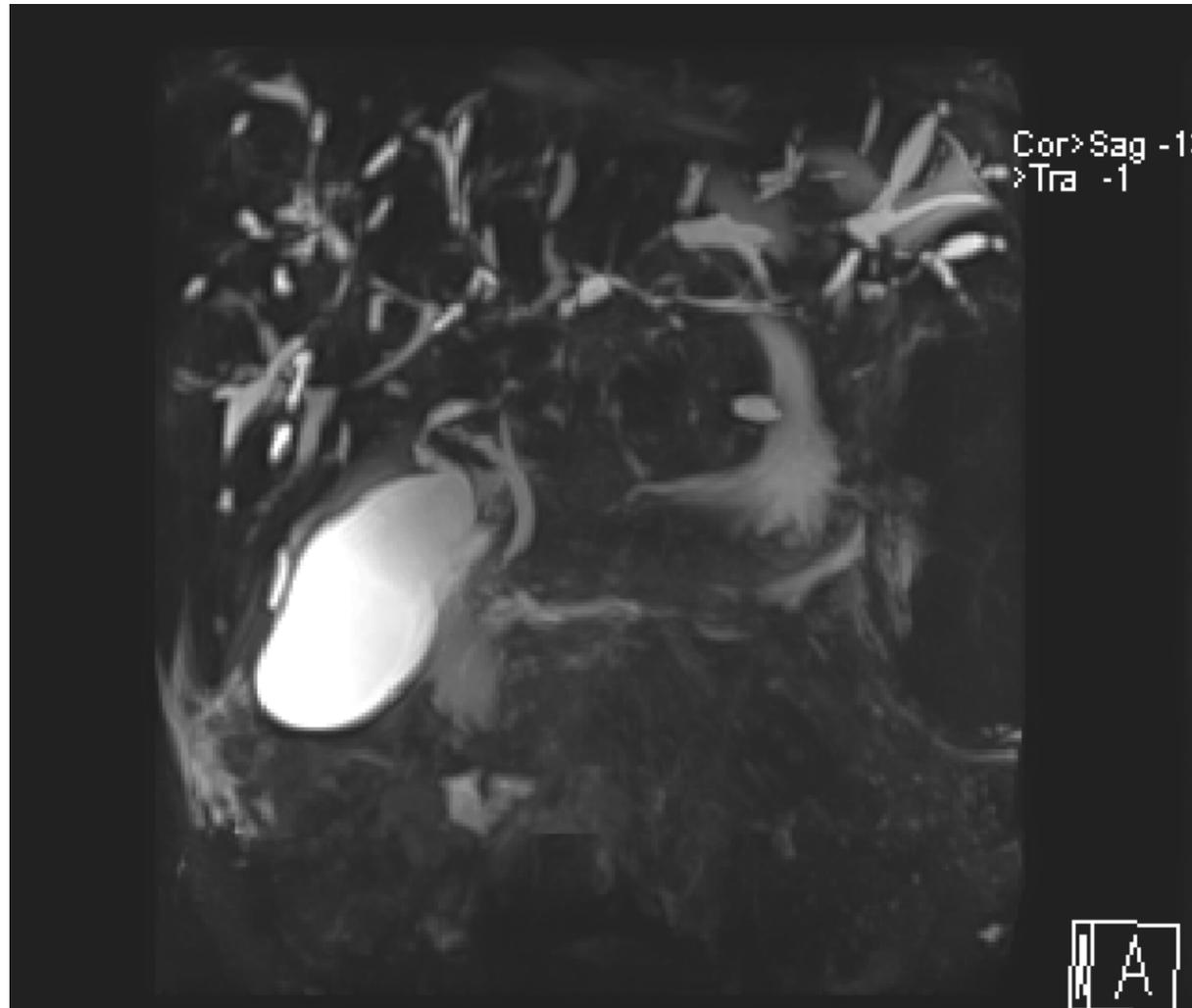
Medscape



Source: Curr Opin Gastroenterol © 2009 Lippincott Williams & Wilkins



## Cholestase, Beispiel 3



# Zusammenfassung

## Hämolyse:

Erythrozytäre Uräcämie:

## 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