

Lebererkrankungen

Patrick Gerner

DGKJ Repetitorium 05.-07.10.2012

www.kindergastroenterologie-essen.de

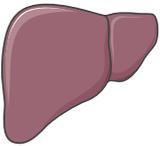
- Allgemeines zu „Leberwerten“
- Diagnostische Verfahren in der Hepatologie
- Falldiskussionen häufiger/behandlungsbedürftiger Erkrankungen



Gewebe mit Transaminasen

ALT (GPT) und AST (GOT)

Leber



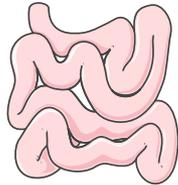
GLDH, GGT,
Gallensäuren, Bili

Muskel



CK

Darm



Calprotectin
i. Stuhl, Transglutaminase IgA,
Endomysium IgA, Deaminierte
Gliadin Peptide

Pankreas



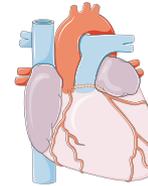
Lipase

Niere



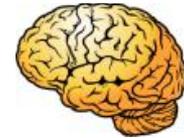
Krea, Hst, Harns.

Herz



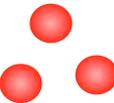
CK-MB, Troponin

Hirn



Klinik

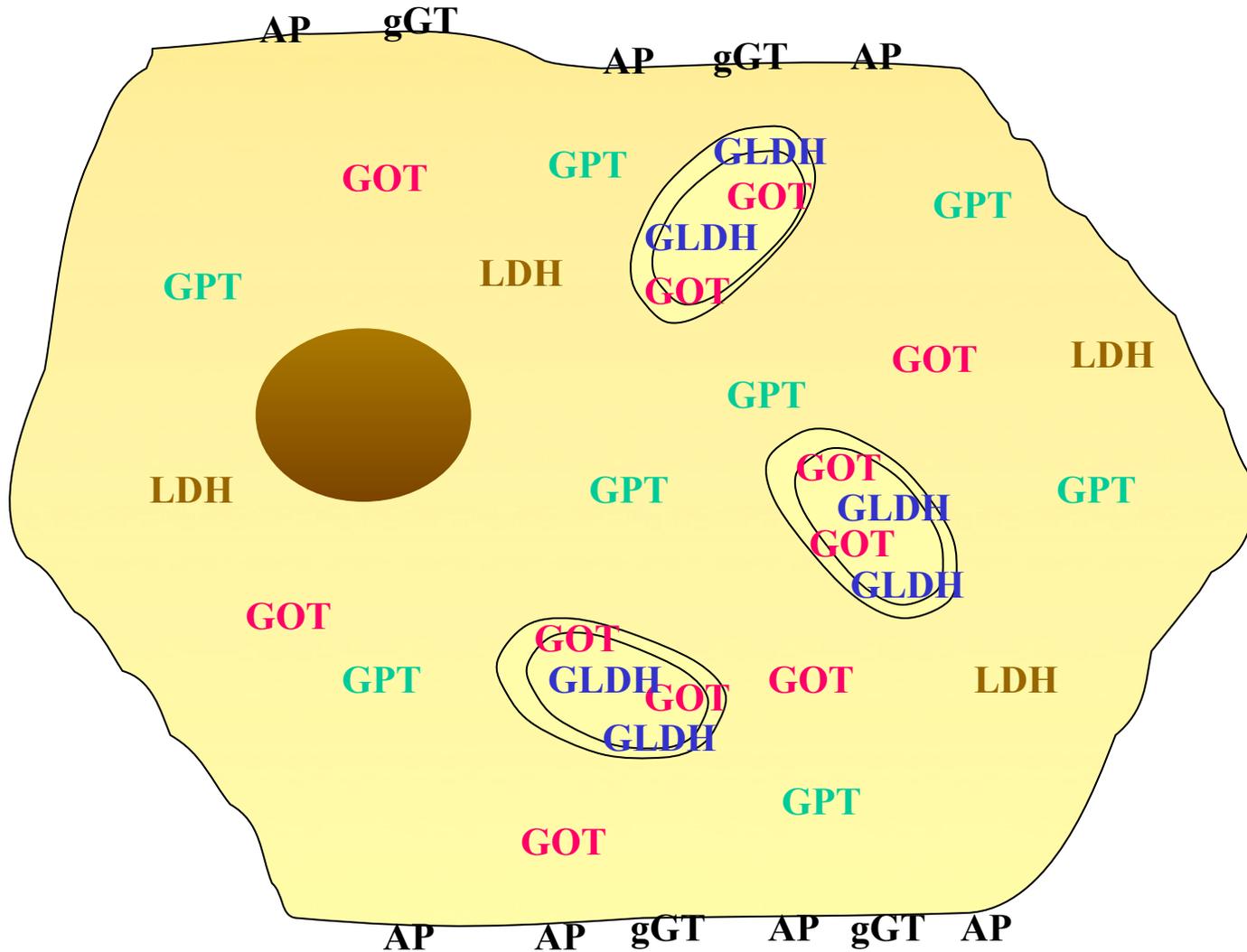
Ery



LDH, Haptoglobin



Enzymlokalisation im Hepatozyt



Spezifizierung des Leberschadens

Parenchymschäden	→	ALT, AST, GLDH
Cholestase	→	Bili dir., GGT, Gallens.
Syntheseleistung	→	Quick, CHE, Albumin, Faktor IV
Entgiftung	→	Ammoniak



Infektiös

Hepatitis A-E, EBV, CMV, VZV, Adeno, Entero, Röteln, Brucellose, Leptospirose, Q-Fieber, Amöben, Echinokokkose, Toxoplasmen, Schistosomias, Würmer, Echoviren, Malaria etc.

Autoimmun

Autoimmunhepatitis, Zöliakie, primär sklerosierende Cholangitis, primär biliäre Cholangitis

Metabolisch

Steatosis hepatis, M. Wilson, alpha-1-AT-Mangel, Hämochromatose, Porphyrien, Tyrosinämie I, Nieman-Pick C, M. Gaucher, Zellweger-S., CDG-Syndrom, Dubin-Johnson, PFIC, Galaktosämie

Medikamentös

Anästhetika, Hypnotika, Sedativa, Anxiolytika, Neuroleptika, Antiepileptika, Analgetika, NSAR, Antibiotika, Antimykotika, Immunsuppressiva etc.

Toxisch

Alkohol, Kupfer (Indian childhood disease), Knollenblätterpilz, Organophosphate

Ischämisch

Hypotension/Hypoxie/Schock, Herzinsuffizienz, Budd-Chiari, Pfortaderthrombose

Tumor

Benigne Raumforderungen, viele maligne Tumoren

Endokrin

Hypopituitarismus, Hypothyreose, Hypocortisolismus

Genetisch

Cystische Fibrose, Alagille Syndrom, Trisomie 21, Turner Syndrom

Anatomisch

Galleabflussstörung, Gefäßfehlbildungen der Leber

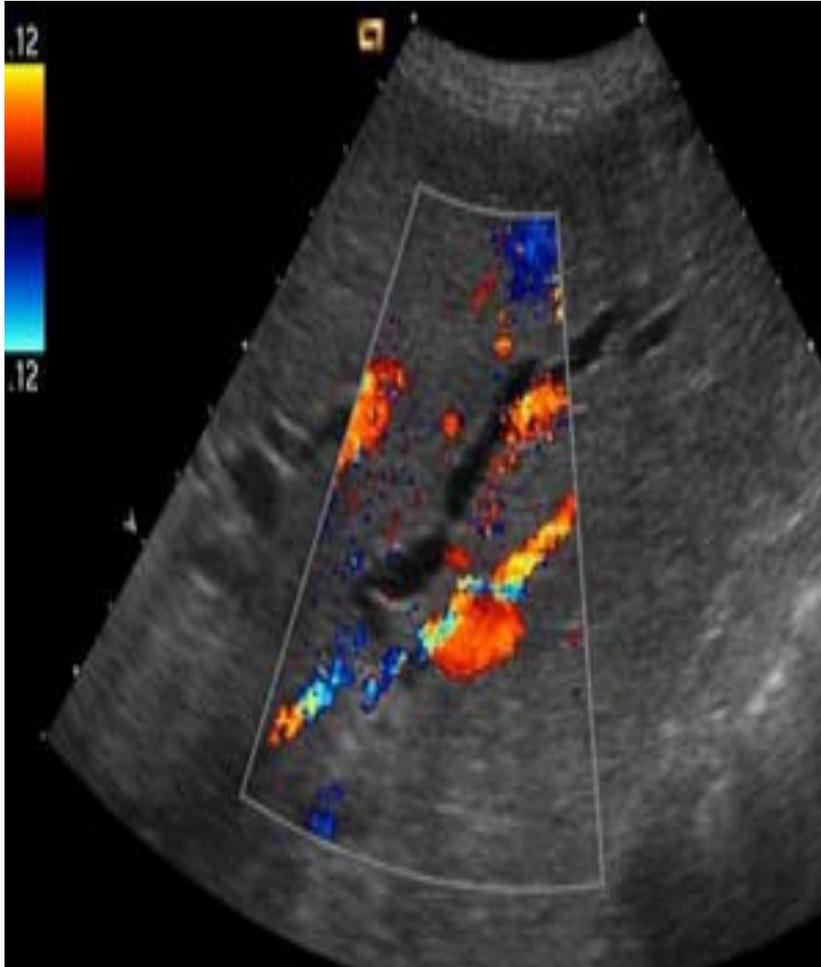
- Allgemeines zu „Leberwerten“
- **Diagnostische Verfahren in der Hepatologie**
- Falldiskussionen häufiger/behandlungsbedürftiger Erkrankungen



- Ultraschall
- MRT
- ERC/P
- Leberpunktion



Ultraschall



Parenchym und Lebergröße

- Sonographische Messung der Lebergröße genauer als Palpation. Als Verlaufsbeurteilung oft geeigneter.
- Echogenität erhöht (Fibrose, Verfettung)
- inhomogen (Fibrose, Zirrhose)
- Leberoberfläche (linear Schallkopf), glatt normal, knotig
Zirrhose



- Raumforderungen

- Hämangiome, Adenome, Follikuläre Noduläre Hyperplasie, Regeneratknoten, HCC, Hepatoblastom, u.v.a.

- Einschätzung der Art und Dignität mittels Ultraschall, Kontrastsono, MRT mit Kontrastmittel. Großzügig punktieren oder laparoskopisch Gewebeentnahme!



- Gallenwege

- Extrahepatisch normal 2-3mm, intrahepatisch bei Normbefund kaum sichtbar.



- Pfortader:

- Fluß antegrad? (retrograd zum Bsp. bei VOD, fortgeschrittene Zirrhose, akutes Leberversagen)
- Pfortaderthrombose: Pfortaderfluß nicht nachweisbar.
Cave: oft ziehen doch über vasa vasorum oder Neovaskularisation kleine Gefäße in die Leber.
- Bei Pfortaderthrombose dann „kavernöse Malformation“
- Pfortader zieht nicht in die Leber hinein sondern fließt in die VCI (Abernethy Malformation I). Pfortaderast shuntet in die VC (Abernethy II). Laborchemisch erhöhtes Ammoniak.



- **A. hepatica:**
 - Fluß bei Pfortaderthrombose verstärkt
 - Malformationen oder Thrombosen absolute Raritäten
- **Lebervenen:**
 - Thrombose = Budd Chiari Syndrom
 - Normalerweise triphasischer Fluss. Wenn monophasisch Hinweis auf Zirrhose
- **Kollateralen** an Milz, Magen, Oesophagus?
 - Thrombose = Budd Chiari Syndrom
 - Normalerweise triphasischer Fluss. Wenn monophasisch Zirrhose
- **Milz!**
 - Immer Milzgrößenbestimmung (Hinweis für portale Hypertension)





Beispiel für Sonoanforderung:

„Unklare Transaminasenerhöhung. Bitte Sono Leber: Echogenität, Zeichen für Verfettung oder Umbau? Raumforderungen? Gefäßflüsse: Pfortaderverlauf extra- und intrahepatisch, Kollateralen an Leberpforte, Milz, Magen oder Oesophagus?. Lebervenen offen, triphasischer Fluss?“ Bitte Milzgröße ausmessen zur Einschätzung portaler Hypertonus.“



- Im Vergleich zu einem erfahrenen Lebersonographeur oft nur wenige Zusatzinformationen
- Hervorragend für die Beurteilung der Gallenwege mittels MRCP. (ab dem 1. Lebensjahr)
- Methode der Wahl zum Nachweis PSC



Endoskopisch Retrograde Cholangio/(pankreatico) Graphie (ERC/P)



Video Leberpunktion



- Allgemeines zu „Leberwerten“
- Diagnostische Verfahren in der Hepatologie
- **Falldiskussionen häufiger/behandlungsbedürftiger Erkrankungen**



Seda 10^{7/12} Jahre

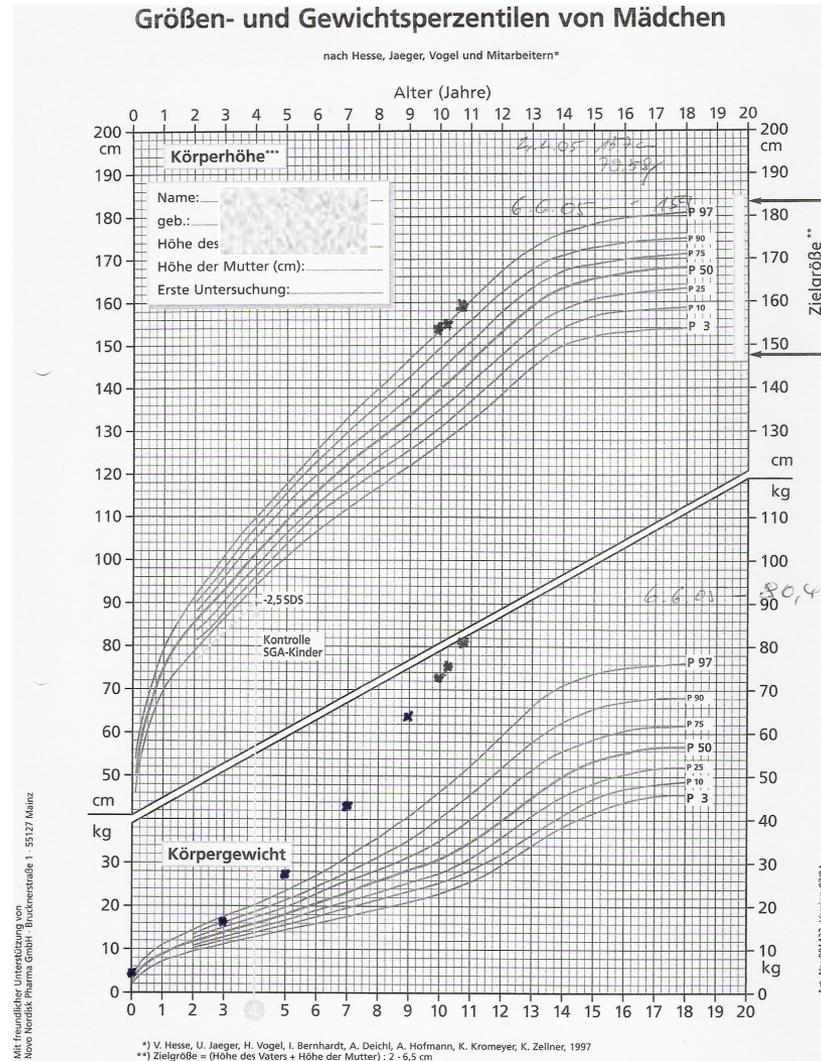
AST 3,2-fach erhöht

ALT 5,5-fach erhöht

ANA 1:96



Akanthosis nigricans



Steatosis hepatis

Überbegriff für verschiedene Erkrankungen mit Leberverfettung. 20% normalgewichtig, oft bei DM, M. Wilson, Mangelernährung, CF, Hypercortisolismus

Mit oder ohne Entzündungsreaktion (NASH bzw. NAFLD) der Leber. Fibrose bis zu Zirrhose möglich.

Vermutlich >10% der adipösen Kinder betroffen, 3% aller Kinder- und Jugendlichen

Ausschlussdiagnose!

Therapie: Gewichtsreduktion, Nutzen von z.B. Vitamin E, Proglitazon u.a. noch unklar



Stolpersteine NASH



Adipöses Kind mit „typischen Laborwerten/Histologie“ wird als NASH klassifiziert hat aber eine andere Erkrankung (z.B. M. Wilson oder Autoimmunhepatitis)



Benedikt, 12 Jahre

Vorstellung wegen TA-Erhöhung. Klinisch unbeeinträchtigt, Anamnese o.B., Entwicklung unauffällig. AST 95 U/l (<40), ALT 104 U/l (<45), Bilirubin 2,1mg/dl, direkt 0,5mg/dl, GGT 52 U/l, Coeruloplasmin 0,12 (>0,2).

Normwerte für : GGT, Blutbild, IgG, Gamma-Globuline, CK, Krea, Hepatitis A, B, C, Alpha-1-Antitrypsin

24-h-Sammelurin nach Penicillamin 2x450mg 1132µg/dl

Leberbiopsie: Kupfer im Lebertrockengewicht (1,5cm langer Zylinder) 711 µg/g TG)



Pathologische Speicherung von Kupfer v.a. in Leber, ZNS, Augen, Nieren, Blut

Kupfer i. 24-h Sammelurin am besten unter Penicillamin-Belastung (450mg bei 0 und 12 h)

Erniedrigtes Coeruloplasmin (bei 20% normal!)

Am sensitivsten: Kupfer i. Lebertrockengewicht (Zylinder >1cm) (Cave: Cholestatische Erkrankungen generell erhöhte Kupfereinlagerung)

Genetik (ATP7B Gen, 250 verschiedene Mutationen)



Erste Wahl Chelatbildner: D-Penicillamin (+Vitamin B6)
oder Trientine

Bei asymptomatischen Patienten oder nach
Entkupferung Zinkacetat





Ein M. Wilson kann nur mittels 24-h-Sammelurin (am besten unter Penicillaminbelastung) *einigermaßen* sicher ausgeschlossen werden. Der 100%ige Ausschluß ist schwierig. Ggf. Genetik des ATPB7 Gens plus Kupfer im Lebertrockengewicht.



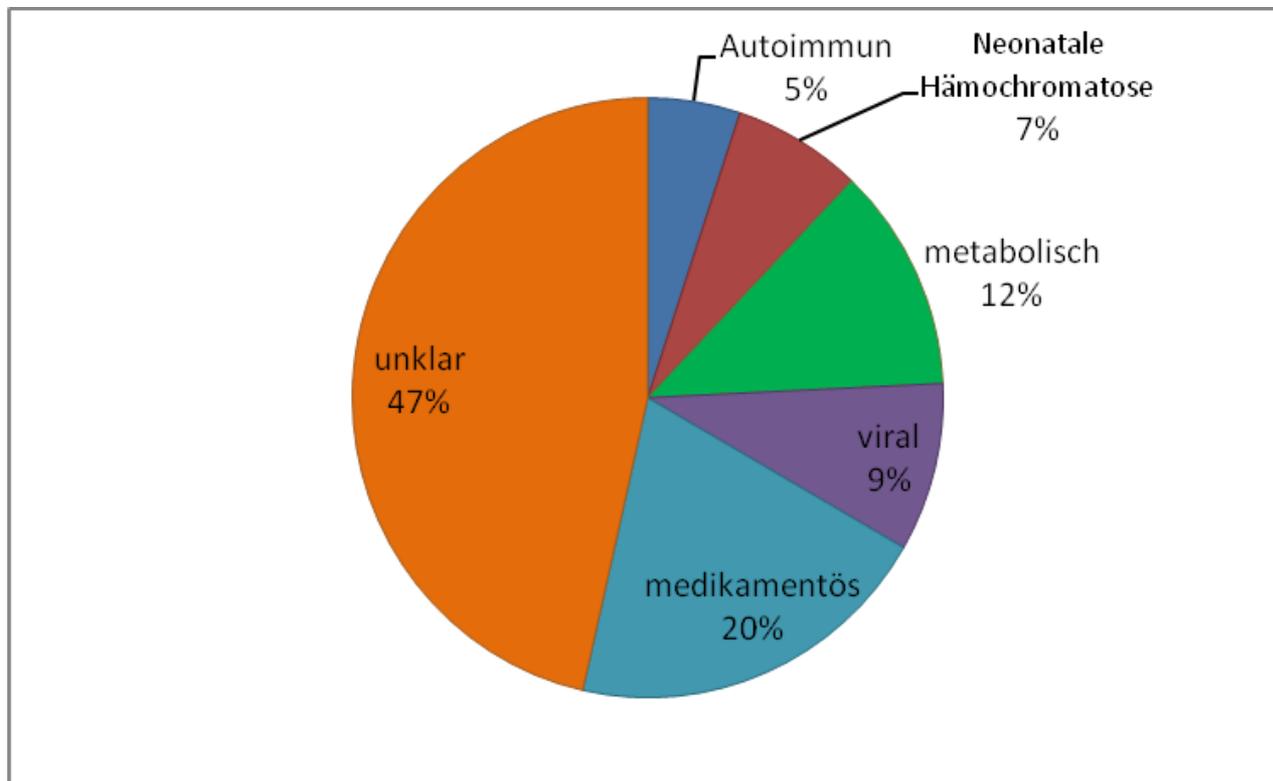
Verlegung aus anderer Klinik bei AST 26 000 U/l, ALT 23500 U/l, GGT 47 U/l, Quick 12%, CK 18700 U/l



Akutes Leberversagen

Definition: INR > 2,0 (~Quick < 40%) durch hepatische Gerinnungsstörung, nicht korrigierbar durch Vitamin K

Ätiologie:



Therapie

- Frischplasma zurückhaltend einsetzen, um Prognose abschätzen zu können (bei uns oft erst ab Quick < 20% oder vor grösseren Eingriffen, Transport)
- Flüssigkeitsrestriktion, natriumarm
- evtl. Leberersatzverfahren wie Plasmapherese oder MARS
- Leberzelltherapie bislang ohne Nutzen

Empfehlung Verlegung in Transplantationszentrum:

Quick < 40%, oder **Enzephalopathie**, oder **Bili >10 mg/dl** oder **schlechte Prognose** (unklares Leberversagen, Alter < 2 Jahre)

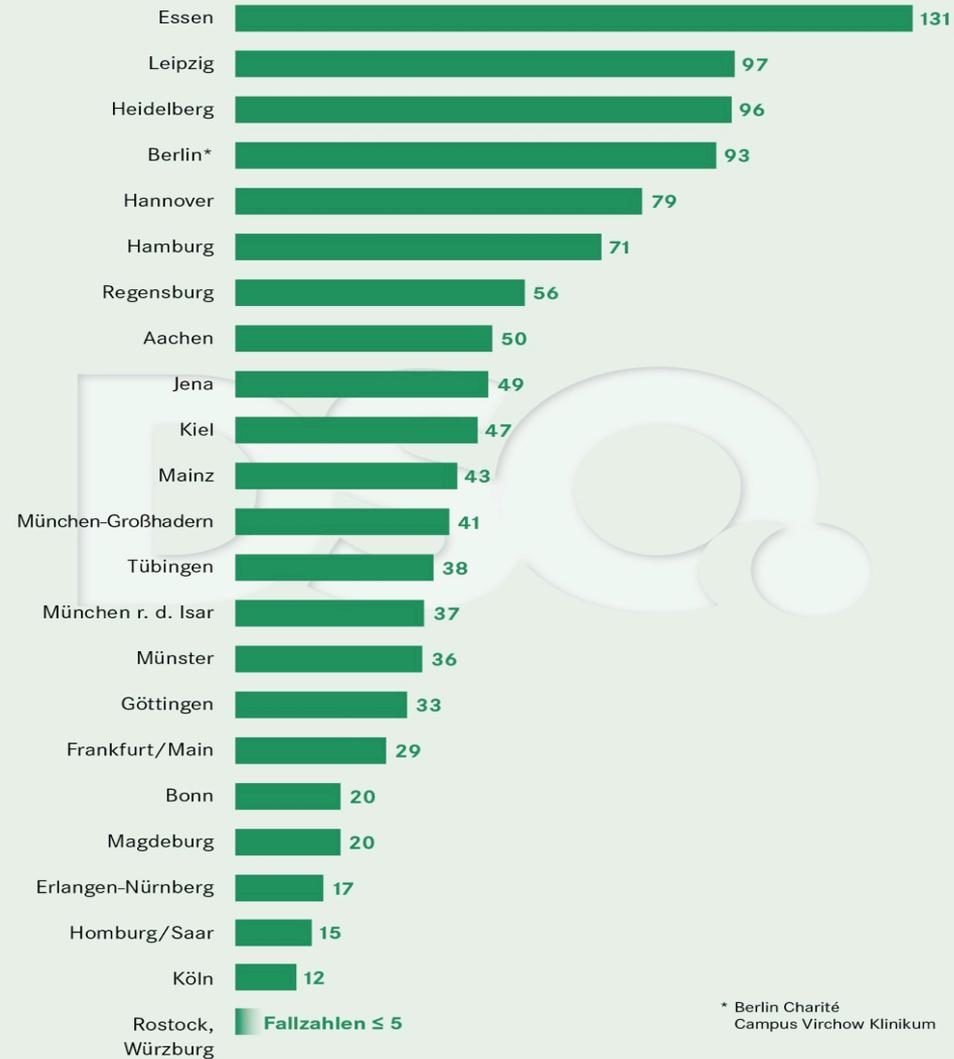
Grund: u.a. Evaluation Vater/Mutter als Lebendspender 

Transplantationszentren

2011 DEUTSCHLAND

Lebertransplantationen (ohne Lebendspende)

ANZAHL NACH TRANSPLANTATIONSZENTREN



* Berlin Charité
Campus Virchow Klinikum

Quelle: Eurotransplant

DSO 48





Akutes Leberversagen: rasche Verschlechterung möglich.

Daher frühzeitige Kontaktaufnahme mit LTX-Zentrum

Chronisches Leberversagen: Patienten werden zu spät gelistet (Wartezeit je nach Alter 1-3 Jahre).



Muhammed, 9 Jahre



HBsAg positiv

HBeAg positiv

Anti-HBs negativ

Anti-HBe negativ

Anti-HBc positiv

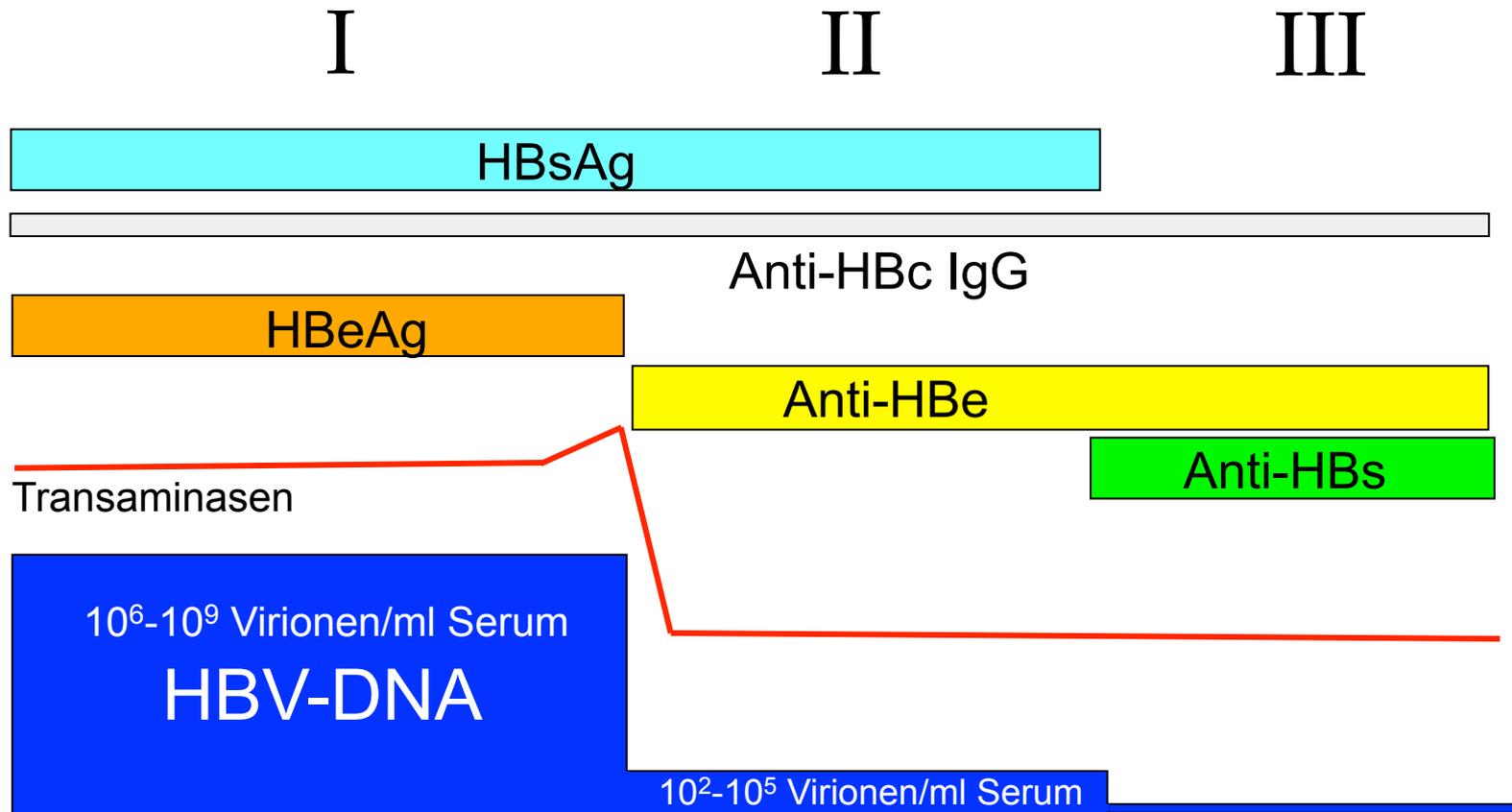
HBV-DNA >17.000.000 Kopien/ml

ALT 50 U/l, AST 58 U/l

- typische Konstellation einer chronischen Hepatitis B nach Mutter-Kind-Übertragung



Hepatitis B- drei serologische Phasen



Indikation antivirale Therapie bei Hepatitis B

- erhöhte Transaminasen (>2-fach der Norm)
- und > 10.000 Kopien/ml (= 2.000 IE)
- oder Fibrose Grad 2
- oder soziale Indikation
- Ab dem 4. Lebensjahr
- Ziel: Reduktion Entzündung (anti-HBe-SK)

Im Grunde ganz einfach: Therapieindikation immer wenn Transaminasen erhöht sind.



1. Wahl: Pegyliertes Alpha Interferon 1x/Woche s.c für 24 Wo.

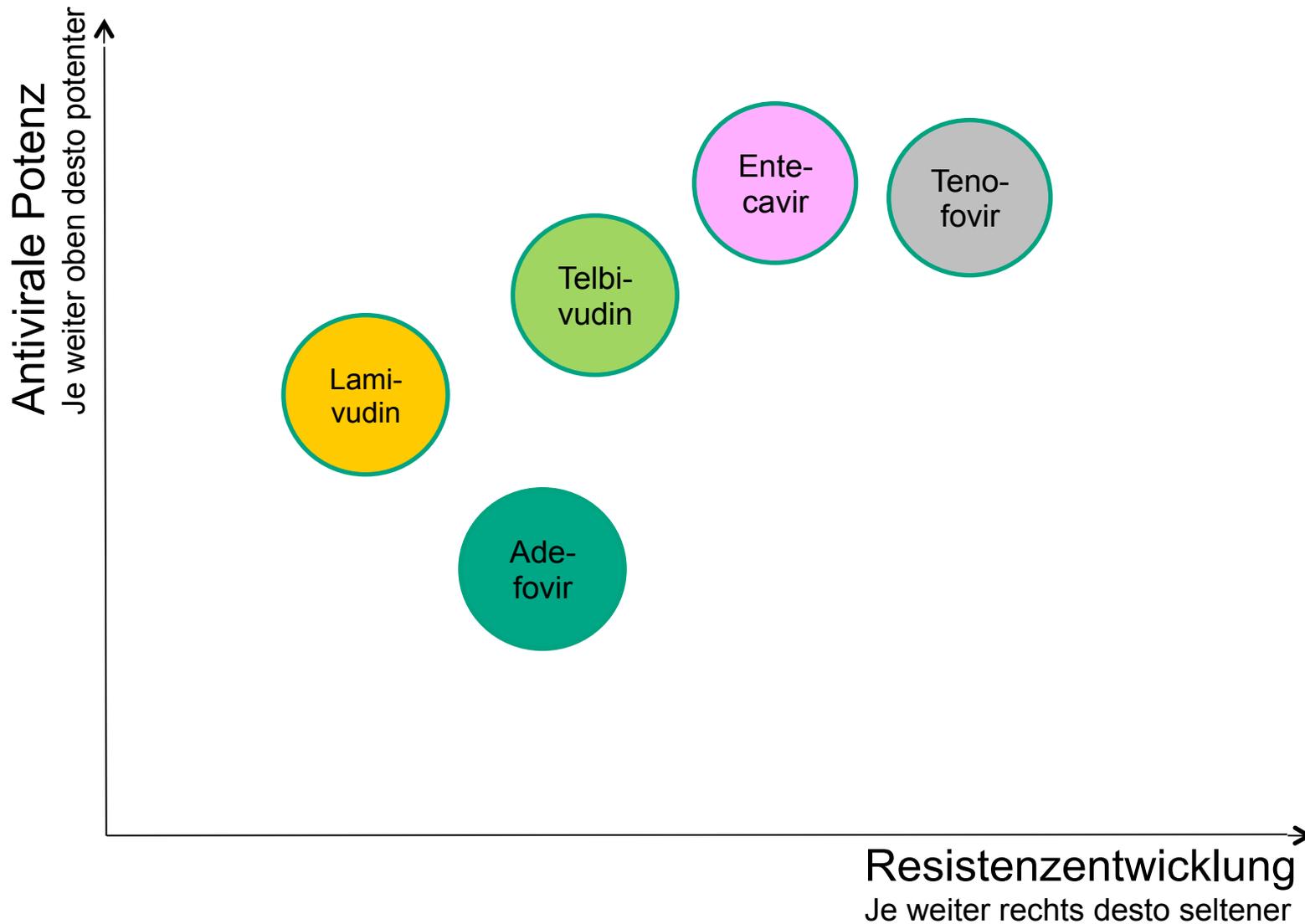
Anti-HBe-Serokonversion ~30-40%

2. Wahl Nukleos(t)idanalogen (Lamivudin, Entecavir, Tenofovir)

bis zur Anti-HBe-Serokonversion ~15-25%/Jahr

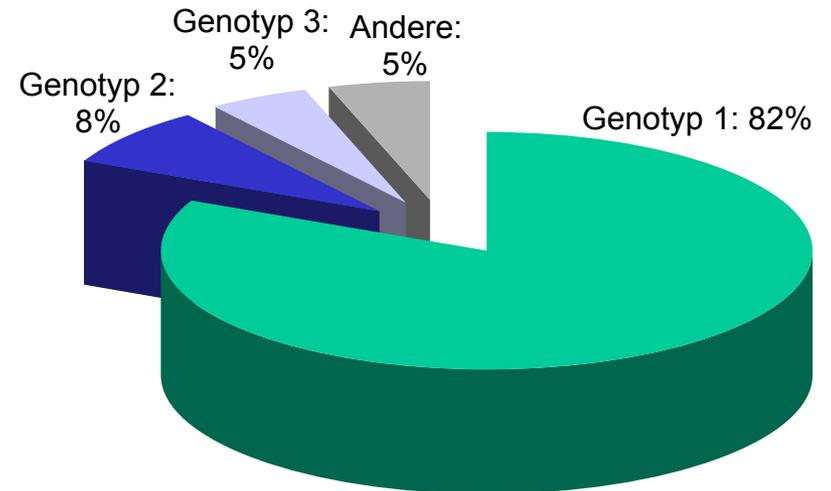


Eigenschaften der Nukleos(t)id Analoga



Hepatitis C-Diagnostik

- Anti-HCV als Screening
- HCV-RNA quantitativ
- Genotypisierung
- Histologie nur selten erforderlich



Ziel: Heilung!

Pegyliertes Alpha Interferon 1x/Woche s.c plus Ribavirin
zweimal täglich p.o.

Dauer: 12 Wochen, falls HCV-RNA mindestens um 99%
abgefallen Genotyp 1 und 4 insgesamt 48 Wochen,
Genotyp 2, 3 insgesamt 24 Wochen

Neuerdings Tripple-Therapie (Peg-IFN, Ribavirin,
Boceprevir oder Telaprevir). Noch nicht zugelassen im
Kindesalter.



Mira, 11 Jahre

Ab und zu Bauchschmerzen, Kind kommt Mutter blass vor, keine objektiven oder subjektiv formulierten Krankheitszeichen

Diagnostische Laboruntersuchung beim Hausarzt:
erhöhte Leberwerte

Haut: leichtes Palmarerythem, einige Spider naevi an den oberen Extremitäten, einzelne Teleangiektasien an den Wangen

Leber ca. 3 cm u. RB, Milz 1-2 cm u. RB tastbar

Sonographisch leichte Hepato-Splenomegalie mit geringer Echogenitätssteigerung der Leber



Mira, 11 Jahre

BSG 40 mm n. W., CRP neg., AST/ALT: 120/160 U/l,
GGT150 U/l, Bilirubin dir. 1,6 mg%, Gallensäuren 50
pmol/l, Quick 75%, Che 3800 U/l

Gamma-Globuline 38 mg/dl (<19) , IgG 28 g/l (<15)

ANA 1:320, SMA 1:80, SLA und LKM1 neg.



Unklare Ätiologie

Erkrankungsgipfel 5. – 12. LJ

Genetische Faktoren (HLA B8, DR3, DR4)

Akutes Leberversagen möglich, v. a. Typ 2- (LKM positiv)



Labor: Erhöhung von: BSG, TA, IgG, γ -Globuline,
Cholestasezeichen incl. Gallensäuren, Autoantikörper
(ANA, SMA, SLA, LKM)

Leberhistologie notwendig!

Ausschluss von

Infektionen mit hepatotropen Viren

α 1-Antitrypsin-Mangel

Morbus Wilson

(Ggf. CF, toxische Leberschädigung)



Monotherapie mit Steroid (2 mg/kg/d, bei Remission
Erhaltungsdosis < 0,25 mg/kg/d)

Meist Kombination mit Azathioprin (1,5-2-3 mg/kgxd) zu
empfehlen (spätestens nach 2-3 Monaten, wenn
Normalisierung der Transaminasen ausbleibt)

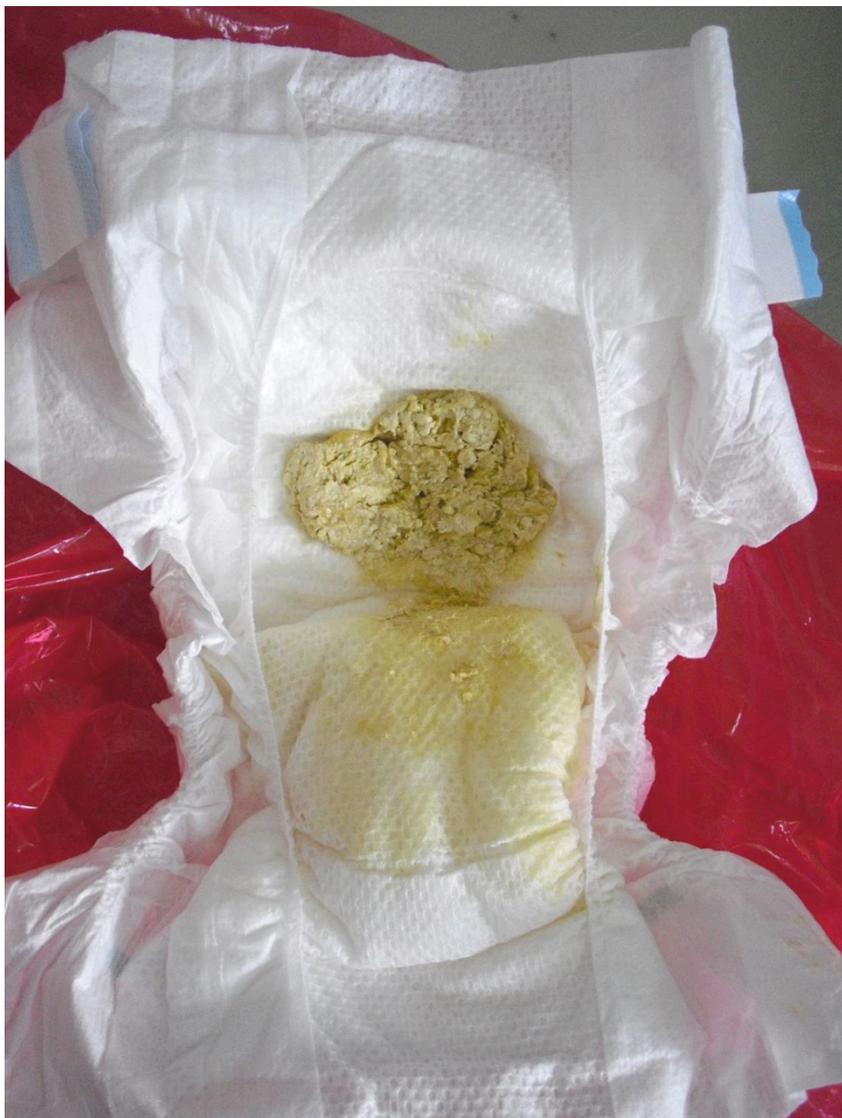
Bei Nichtansprechen (10-15%) Versuch mit Cyclosporin,
(in dritter Linie auch Tacrolimus, evtl. Versuch mit
Mycophenolat mofetil)

Studien mit Budesonid, Effekt fraglich



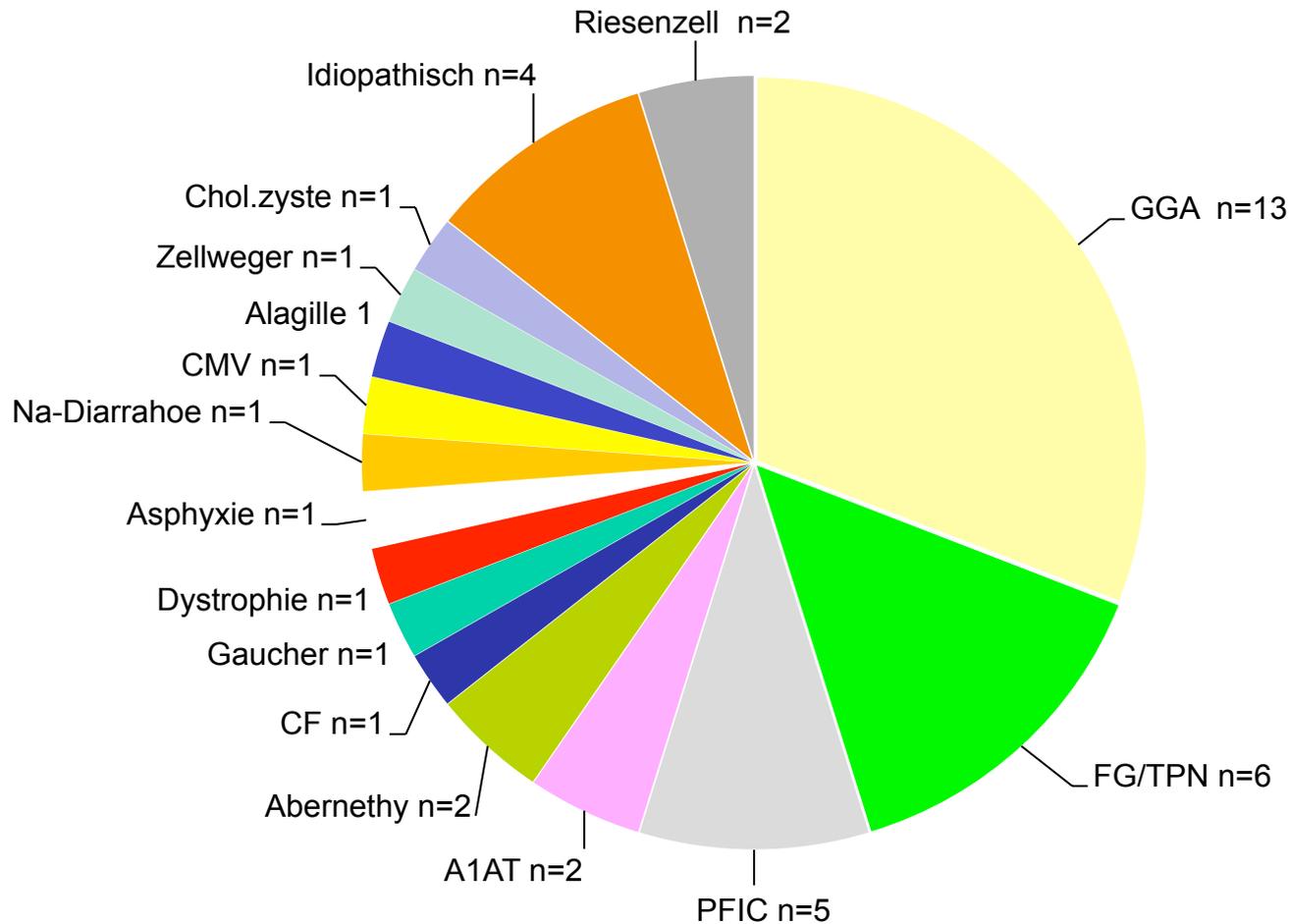
- Quick 92%
- Bili gesamt 7,8 mg/dl, dir. 5,6mg/dl
- ALT 80 U/l, AST 91 U/l, GGT 323 U/l





Anatomisch	Gallengangatresie, Gallenganghypoplasie: syndromatisch (Alagille), nichtsyndromatisch, Cholangiodysplastisch: Caroli-Syndrom, Choledochuszyste, konnatale Leberfibrose, Ivemark-Syndrom, Gefäßmalformationen wie Abernethy, Hämangioendotheliome, neonatale sklerosierende Cholangitis, Choledocholithiasis, Stenosen der extrahepatischen Gallenwege, spontane Perforation der extrahepatischen Gallenwege
Nicht anatomisch cholestatisch	PFIC 1-3, BRIC, Syndrom der eingedickten Galle, Gallensäuresynthesedefekt, ARC-Syndrom (Arthrogryposis multiplex congenita, Niereninsuff., Cholestase), Aagenes-Syndrom, Neonatales Dubin-Johnson
Metabolisch	Alpha-1-AT-Mangel, Niemann Pick Typ C, Mitochondriopathien, M. Gaucher, CDG-Syndrom, Galaktosämie, Tyrosinämie, Citrinmangel, Fruktoseintoleranz, Glykogenose v.a. Typ 4, auch 1, LCAD-Mangel, Wolman-Erkrankung, M. Farber's, Zellweger-Syndrom, andere Aminocidämien wie z.B. Methioninämie, HNF1 Beta Mutationen mit MODY, Cholesterol-Ester Speichererkrankungen, Glykogenosen, Mucopolysaccharidosen, Harnstoffzyklusdefekte, Fruktoseintol
Medikamentös/toxisch	TPN, Antibiotika, Antiepileptika u.a. Medikamente, fetale EtOH-Intox., Aluminium, Kupfer (nicht-Wilson-Kupferintoxikation)
Infektiös	CMV, HSV, Harnwegsinfektion, Sepsis durch Endotoxine (z.B. nekrotisierende Enterokolitis), Hepatitis A-E, EBV, Parvo B19, VZV, Masern, Mumps, Röteln, HIV, Adeno, Entero, Brucellose, Leptospirose, Listeriose, Toxoplasmen, Sepsis durch Endotoxine (z.B. nekrotisierende Enterokolitis), Tuberkulose
Ischämisch	Hypotension/Hypoxie/Schock, Asphyxie, VOD, ECMO, Budd-Chiari
Tumor	Leukämie, Non-Hodgkin-Lymphom, Histiocyosen, Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH), Neuroblastom, Häm-/Lymphangioendotheliomatose, Hepatoblastom, Peliosis hepatis
Endokrin	Hypopituitarismus, Hypothyreose, Hypocortisolismus
Genetisch	Cystische Fibrose, Trisomie 21, Turner Syndrom, andere Trisomien
Autoimmun	Neonatale Hämochromatose, Autoimmunhepatitis, Riesenzellhepatitis mit immunhämolytischer Anämie, Neonataler Lupus, Graft-versus-Host

Unklare neonatale Cholestase am UKE (n=40)



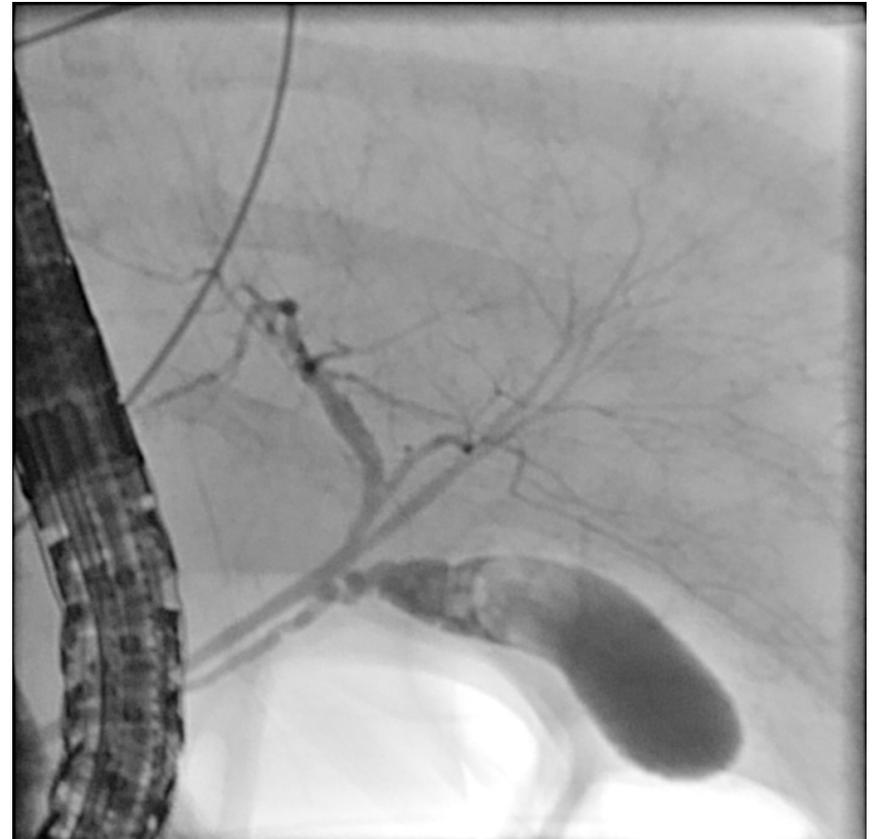
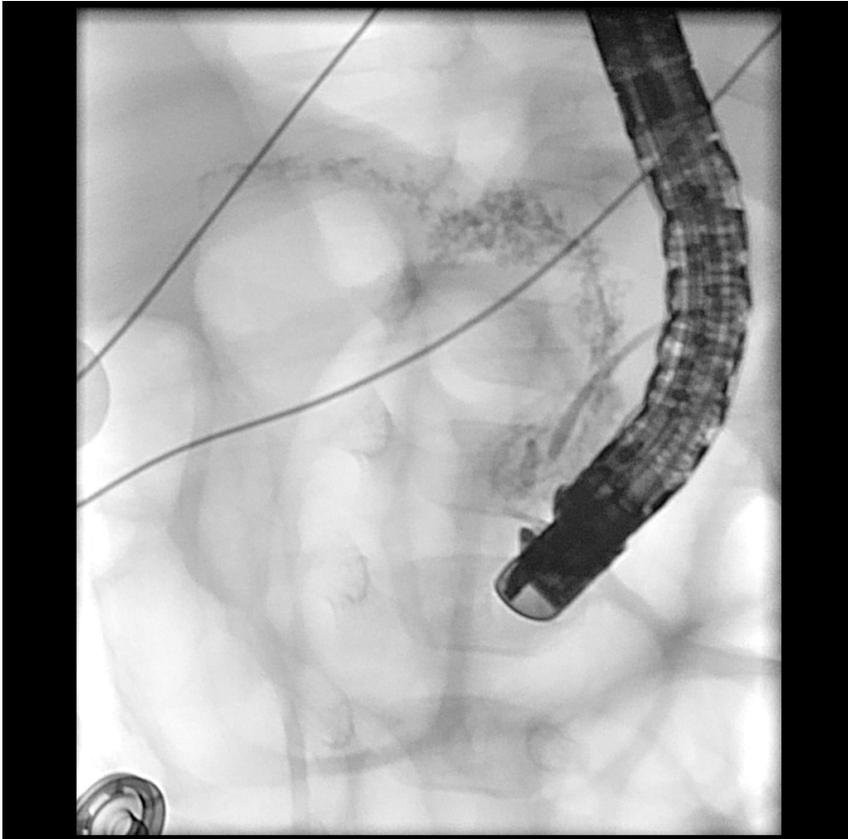
Graphik: Prospektive Fallsammlung 2009-2011 UK Essen,
einige Patienten mit mehreren Diagnosen gleichzeitig

Stufenschema:

- **Labor:** Bili, GGT erhöht, Gallensäuren erhöht
- **Stuhlfarbe:** entfärbt, cave Urinbeimischung oder Medikamente
- **Sonographie:** (v.a. Gallenblasengröße, triangular cord sign?)
- **Ausschluss** anderer Gallenwegserkrankungen
- **Leberfunktionsszintigraphie:** (Technecium 99 markiertes Iminodiacetat-Lidocain-Derivat.- gallepflichtiger Tracer), zuvor 3-5 d Phenobarbital 3x2mg/kg/d zur Förderung der Bilirubinkonjugation. Falls keine Galleausscheidung:
 - **Endoskopische Retrograde Cholangiographie (ERC)**
 - **Intraoperative Cholangiographie:** offen oder laparoskopisch



Säuglings-ERC/P



1. Substitution fettlöslicher Vitamine:

Beginn tägliche Dosis bei Säugling 4 kg:

Vitamin A 6100 IE (z.B. Vitadral 3 Trpf.), Vitamin E 200 IE (z.B. Vedrop 1,4 ml) Vitamin D 2000 IE, Vitamin K 1mg (z.B. Konakion MM 1Trpf.)

2. Hyperkalorische Ernährung:

MCT-reich, Na-arm z.B. Heparon 18-22%, Anreicherung mit Maltodextrin (Start 3g/100ml) und Liquigen (Start 0,5ml/100ml)

3. **Kontrollen Vitamin-Spiegel, Quick, Wachstum:** (Vitamin A in niedrigem Normbereich wg. Toxizität)



Colitis ulcerosa seit 2 Jahren diagnostiziert.

Therapie mit Salofalk und Azathioprin



Primär-Sklerosierende Cholangitis (PSC): Progrediente Erkrankung der intra- und extrahepatischen Gallenwege mit Entzündung und obliterierender Fibrose unklarer Genese

Assoziation mit Colitis ulzerosa oder M. Crohn

Overlap-Syndrome zwischen AIH und PSC und anderen





- Jede anhaltende GGT- oder Bilirubinerhöhung mittels MRCP untersuchen



Programm

Intensivkurs Pädiatrische Hepatologie

12. bis 14. Juni 2013



www.kindergastroenterologie-essen.de





McDonald Elternhaus am Uniklinikum Essen

