

Neonatale Cholestase

praktisches Vorgehen zur Diagnosefindung

Patrick Gerner

Definition und Folgen

- Verminderung des Galleflusses
- Entzündliche Prozesse in der Leber, dadurch Leberfibrose, Leberzirrhose
- Folgen der Leberzirrhose
 - z.B. portale Hypertension, Varizen, Hypersplenismus, Hepatopulmonales Syndrom
- Dystrophie
- Mangel fettlöslicher Vitamine, Cave Vitamin-K-Mangelblutung
- Pruritus



Nicht-Labor Diagnostik „am ersten Tag“

- Stuhlvisite (Stuhlfarbe)
- Nüchtern Sono Gallenblase (<1,5 cm verdächtig auf GGA aber nicht sehr aussagekräftig), übrige Leber und Abdomen auf anatomische und strukturelle Auffälligkeiten untersuchen.



Stuhlvisite





STUHL-FARBEN-KARTE

Die Stuhlfarbe Ihres Kindes

Liebe Eltern,

Beobachten Sie die Stuhlfarbe Ihres Neugeborenen! Manche Leberkrankheiten können durch eine anormale Stuhlfarbe erfasst werden. Falls sie den Bildern 5 - 7 gleicht (entfärbte Stühle), müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Wie auch immer die Stuhlfarbe Ihres Kindes ist, bringen Sie diese Karte in die erste Konsultation bei Ihrem Kinderarzt vor Ende des ersten Lebensmonates.

Beobachten Sie die Stuhlfarbe während des 1. Lebensmonates. Falls der Stuhl sich entfärbt, muss überprüft werden, ob die Gallenwege, welche die Galle von der Leber in den Darm führen, durchgängig sind. Die Beobachtung der Stuhlfarbe während des 1. Lebensmonates erlaubt auf einfachem Wege die fehlende Durchgängigkeit der Gallenwege zu diagnostizieren. Diese Krankheiten benötigen eine schnellstmögliche Therapie.

Falls Sie Fragen haben zögern Sie nicht, Ihren Kinderarzt zu kontaktieren. Sie finden auch auf der Webseite www.basca.ch weitere Informationen.

Diese Vorsorgeuntersuchung war erfolgreich in andern Ländern. In der Schweiz wird sie im Rahmen einer Pilotstudie durchgeführt, bevor sie definitiv gängig wird. Die Informationen auf der Karte, und die Schlussdiagnose im Falle von anormaler Stuhlfarbe, werden durch das Koordinationszentrum der Studie (BASCA) an der Universität Genf erfasst. Diese Informationen werden anonymisiert. Die Angaben Ihres Kindes sind absolut vertraulich und bleiben beim Kinderarzt und dem Koordinationszentrum. Diese Vorsorgeuntersuchung ist freiwillig und weder Sie, noch Ihr Kinderarzt, noch das Koordinationszentrum erhalten ein Entgelt. Dieses Projekt wurde von der Ethischen Zentralkommission der Genfer Universitätsspitaler genehmigt.

Indem Sie die unterschriebene Stuhl-Farben-Karte Ihrem Kinderarzt aushändigen, geben Sie Ihr Einverständnis, dass deren Informationen und die eventuelle Schlussdiagnose Ihres Kindes an das Koordinationszentrum (BASCA) weitergeleitet werden.

Für den behandelnden Arzt:

Bitte tragen Sie diese Daten nach der Konsultation auf www.basca.ch ein, oder faxen Sie diese Karte an: BASCA, Fax +41 (0)22 382 50 85
Weitere Informationen finden Sie auf: www.basca.ch

Stempel des behandelnden Arztes:

Unterschrift des gesetzlichen Vertreters

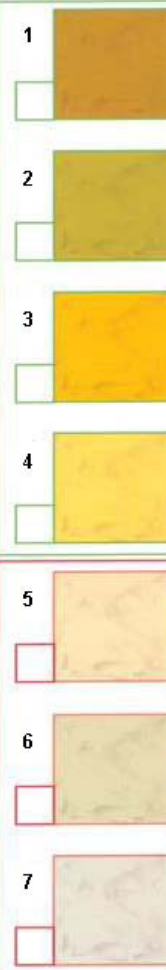
Geschlecht
 f
 m

Geburtsdatum

Datum der Stuhlprobe

Name (des Kindes)
 Vorname

normal



anormal

1 7760



BASCA - Biliary Atresia Screening Association

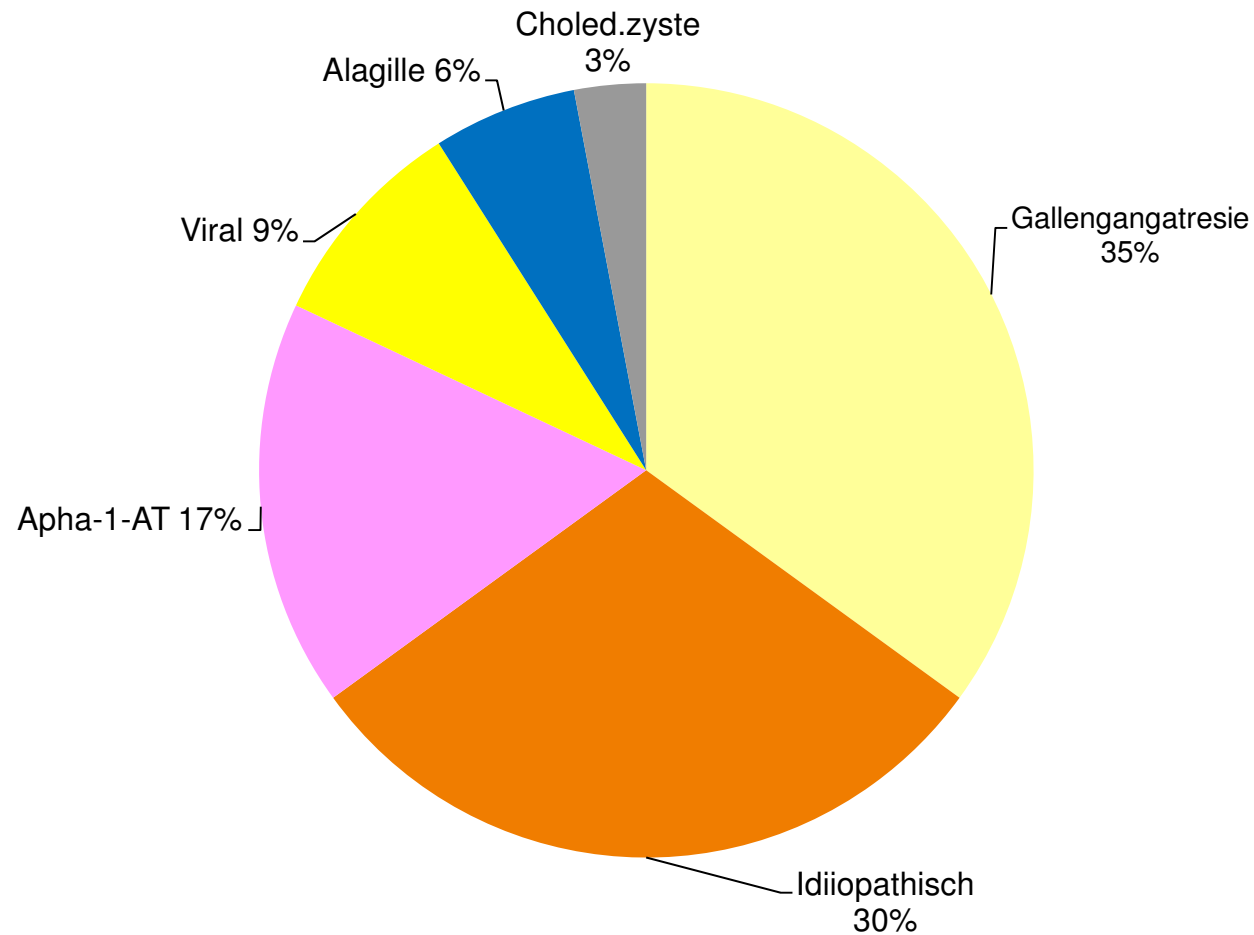


Differentialdiagnosen der neonatalen Cholestase



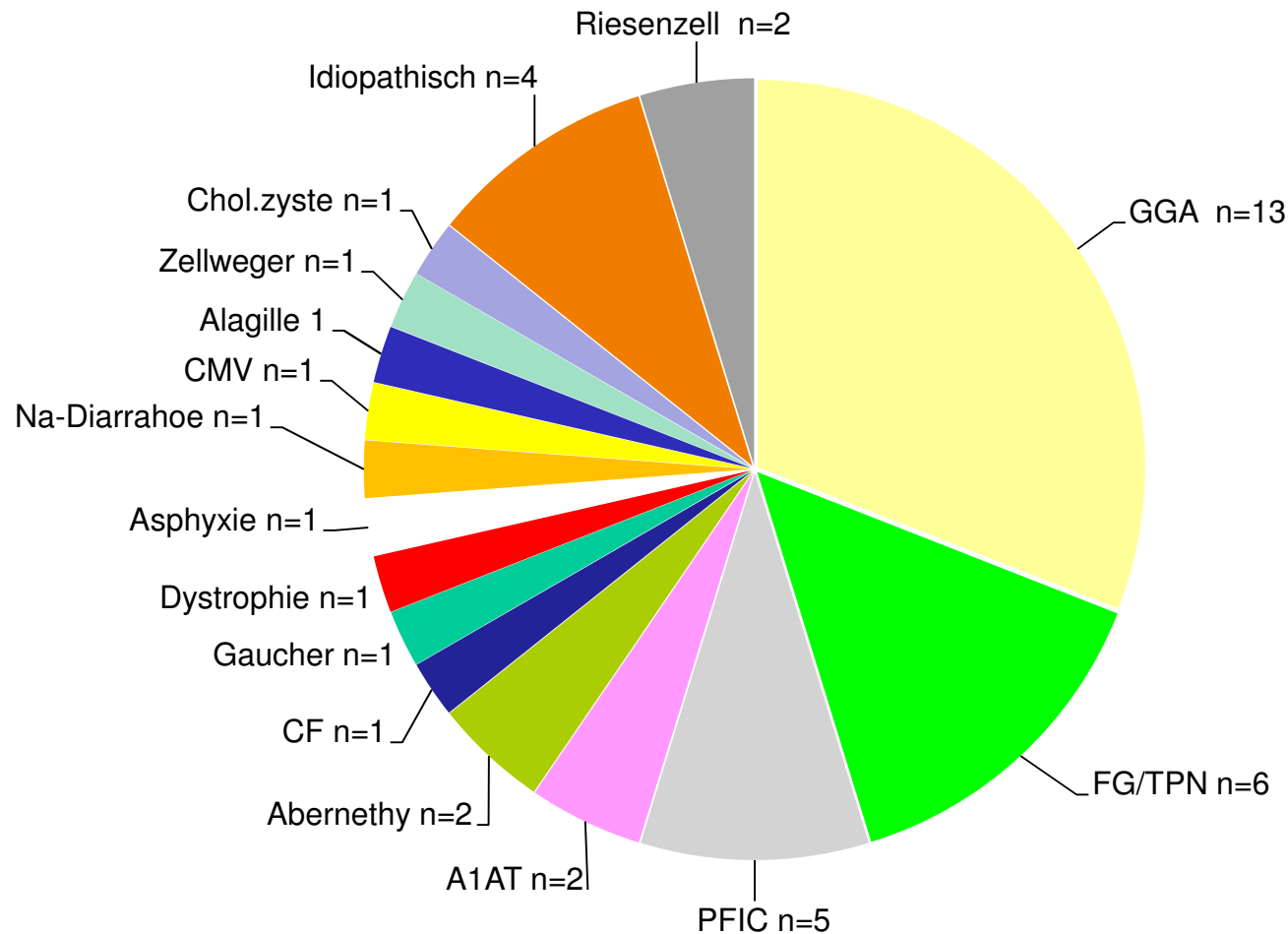
Anatomisch	Gallengangatresie, Gallenganghypoplasie: syndromatisch (Alagille), nichtsyndromatisch, Cholangiodysplastisch: Caroli-Syndrom, Choledochuszyste, konnatale Leberfibrose, Ivemark-Syndrom, Gefäßmalformationen wie Abernethy, Hämangioendotheliome, neonatale sklerosierende Cholangitis, Choledocholithiasis, 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), Agenes-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, Histiozytosen, 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

Neonatale Cholestase am Kings' College



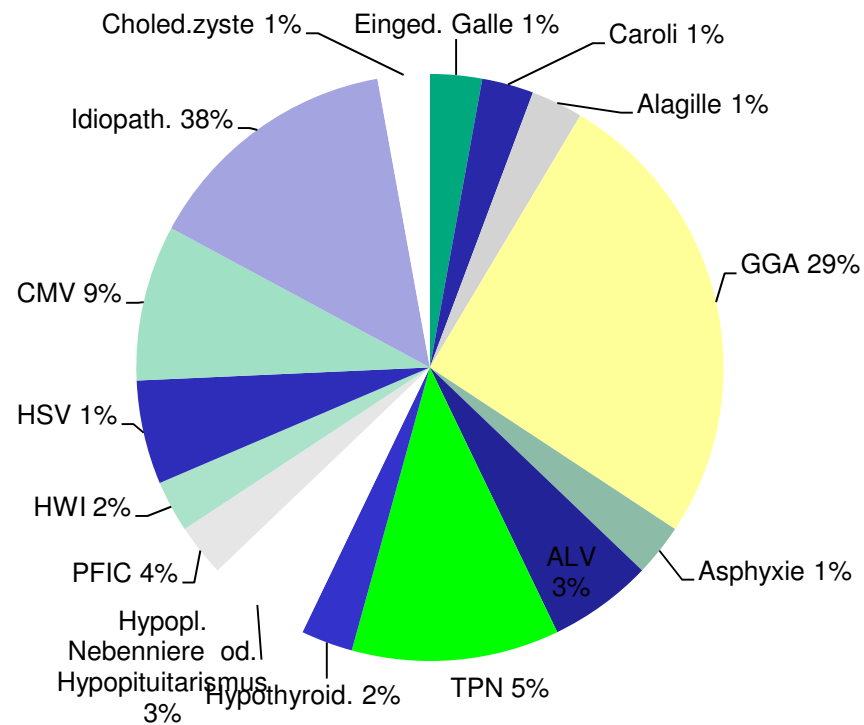
Retrospektive Fallsammlung 1970-1989, Mieli-Vergani et al., Lancet 1989

Unklare neonatale Cholestase am UKE (n=40)



Graphik: Prospektive Fallsammlung seit 2009 am Uniklinikum Essen,
einige Patienten mit mehreren Diagnosen gleichzeitig

neonatale Cholestase Malaysia (n=146)



Graphik: Prospektive Fallsammlung seit 2009 am Uniklinikum Essen,
einige Patienten mit mehreren Diagnosen gleichzeitig

Gallengangatresie

Stufenschema:

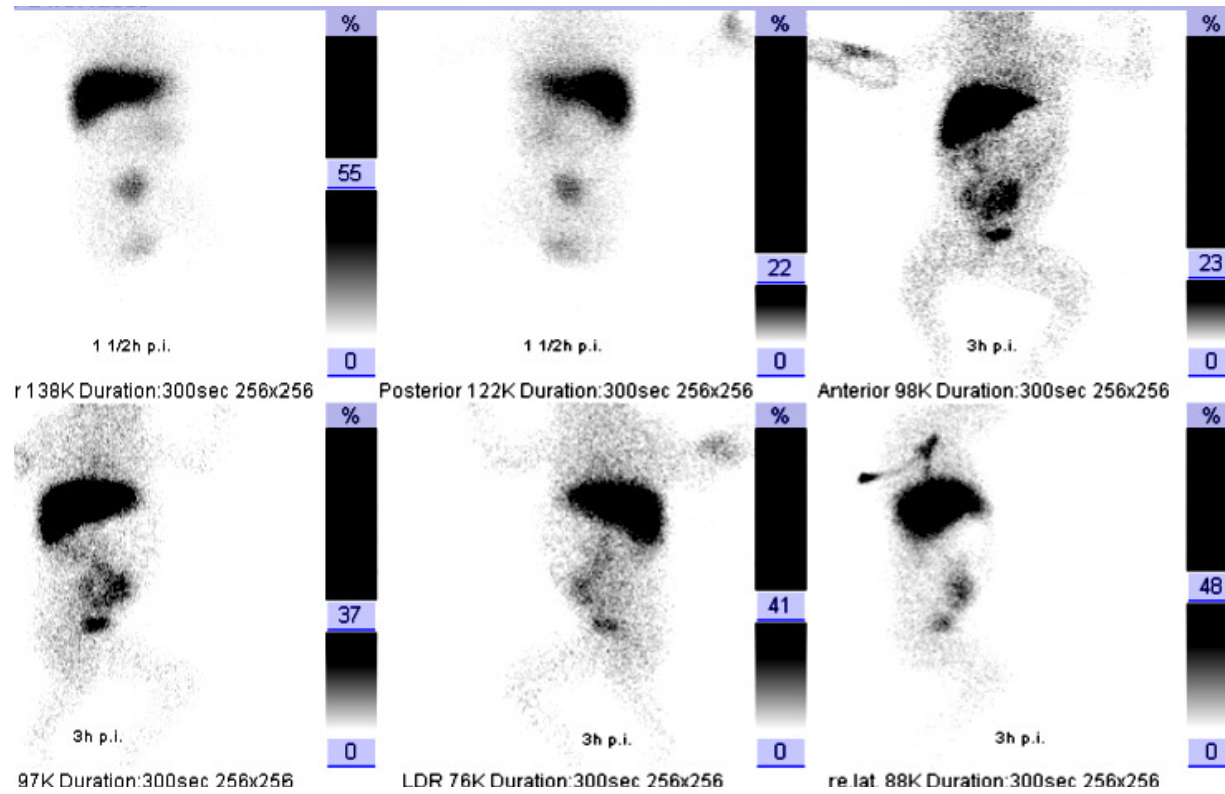
- **Labor:** Bili, GGT erhöht, Gallensäuren erhöht
- **Stuhlfarbe:** entfärbt, cave Urinbeimischung oder Medikamente
- **Sonographie:** (v.a. Gallenblasengröße)
- **Ausschluss** anderer Gallenwegserkrankungen
- **Endoskopische Retrograde Cholangiographie (ERC)**
- **in Ausnahmefällen Leberfunktionsszintigraphie:**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



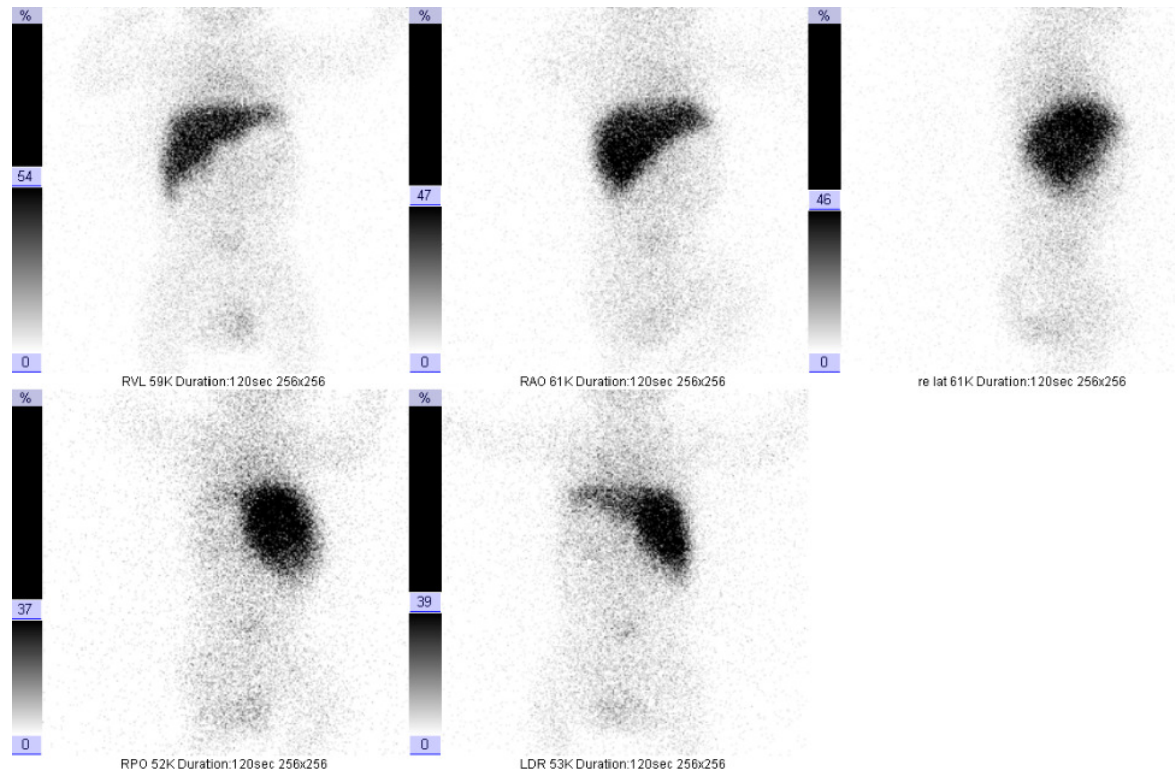
Video Säuglings-ERCP



Lebersequenzszintigraphie



Lebersequenzszintigraphie



Alagille Syndrom

Diagnostik: mindestens drei von fünf Hauptkriterien:

- Cholestase
- Charakteristische Fazies (breite Stirn, tiefliegende Augen, Hypertelorismus, schmales Kinn)
- Vertebrale Anomalien (z.B. Schmetterlingswirbel)
- Augenanomalien (z.B. Embryotoxon posterior aber auch andere wie corneale, retinale Auffälligkeiten)
- Herzfehler (v.a. Pulmonalarterie)
- Andere:
 - Nierenpathologie (strukturell, funktionell)
 - Histologie: Ductopenie (oft erst im Verlauf)
 - Fettstoffwechselstörung (hohes Cholesterin)
 - Andere Gefäßmissbildungen (Aorta, Hirngefäße)
 - Bei Verdacht ggf. Genetik JAG1, Notch1



Siehe Tabelle aus Suchy FJ. et al., Textbook "Liver Disease in Children" 2007, S. 329

Alagille Syndrom

Ductopenie	89%
Cholestase	95%
Herzfehler	94%
Vertebrae	61%
Fazies	92%
Ocular	80%
Renal	44%

Zusammengefasst aus Alagille et al. 1987, Deprettere et al. 1987, Hoffenberg et al. 1995, Emerick et al. 1999, Tejeira et al. 1999.

Geklaut aus Suchy FJ. et al., Textbook "Liver Disease in Children" 2007, S. 329



Alpha-1-Antitrypsinmangel: Alpha-1-Antitrypsinkonzentration im Blut, besser zusätzlich A1AT-Phänotypisierung, da A1AT Akutephaseprotein

- Phänotypen ZZ, SZ, MZ durch isoelektrische Fokussierung
- auch immunhistochemisch im Leberbiopsat möglich

Autoimmunhepatitis: ANA, SMA, SLA, LKM. V.a. LKM-1 positive AIH, oft IgG normal oder nur leicht erhöht. Z.B. Labor Prof. Manns, Hannover

Morbus Gaucher: Beta-Glukozerebrosidase im Blut, z.B. Labor Villa Metabolica, Mainz



Progressive Familiäre Intrahepatische Cholestase (PFIC): Wenn GGT normal (!) Typ 1 oder 2. Eher neonataler Beginn als Typ 3.

Immunhistochemie aus Lebergewebe für Typ 2 und 3 möglich- 0,5cm Zylinder, nativ auf Trockeneis. Ansonsten Genetik. Z.B. Cholestaselabor Prof. Kubitz, Düsseldorf



Biliäre
Diversion



Progressive Familiäre Intrahepatische Cholestase (PFIC): Wenn GGT normal (!) Typ 1 oder 2. Eher neonataler Beginn als Typ 3.

Immunhistochemie aus Lebergewebe für Typ 2 und 3 möglich- 0,5cm Zylinder, nativ auf Trockeneis. Ansonsten Genetik. Z.B. Cholestaselabor Prof. Kubitz, Düsseldorf

Gallensäuresynthesedefekt: Wenn Gallensäuren trotz Cholestase erniedrigt/normal Urin auf Gallensäuren. Z.B. Stoffwechsellabor Uni Heidelberg, ca. 20 Euro.

Syndrom der eingedickten Galle: Ultraschall mit dilatierten Gallenwegen intra- und extrahepatisch.

- Spülungen der Gallenwege endoskopisch mittels ERC, perkutane transhepatische Cholangiographie (PTC), Cholezystostomie



Niemann-Pick-Typ C: Knochenmarkpunktion mit sogenannten “Schaumzellen”. Ggf. Fibroblastenkultur aus Hautbiopsie.

Hypopituitarismus: Cortisol morgens 8:00 Uhr, TSH, fT3, fT4

Mitochondriopathien: Lactat prä- und postprandial, Pyruvatspiegel.
Oder sonstige Auffälligkeiten v.a. muskulär oder Mikrozephalus.

- Atmungskettenenzyme aus Lebergewebe, 0,5cm Zylinder nativ auf Trockeneis. Z.B. Medizinisch Genetisches Zentrum München. Cave: pathologische Werte können auch durch Cholestase an sich auftreten.

Metabolische Erkrankungen: Aminosäuren im Plasma, organische Säuren im Urin, Acylcarnithine im Trockenblut. Z.B. Stoffwechsellabor Uni Heidelberg.



Zystische Fibrose: Schweißtest, in ersten 4 Wochen Immunreaktives Trypsin, ggf. Genetik oder Rektumbiopsat Prof. Ballmann, Bochum

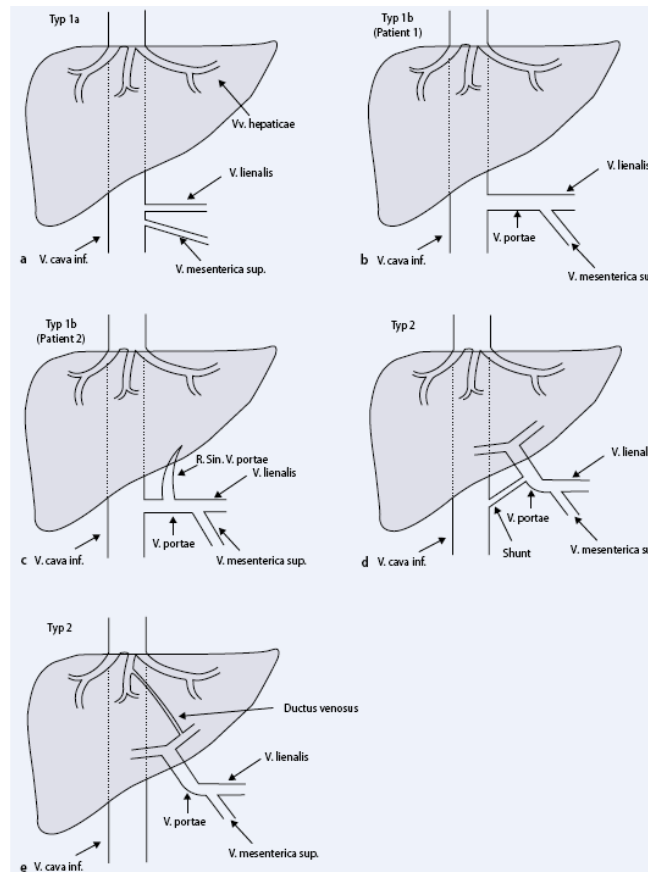
Neonatale Hämochromatose: Typische Klinik: schnell nach Geburt, Aszites, häufig Leberversagen! Ferritin deutlich erhöht $>2000\mu\text{g/l}$ (aber wenig spezifisch), Eisen erhöht, Transferrinsättigung erhöht, Transferrin erniedrigt, Lippen- oder besser Speicheldrüsenbiopsie auf Eisen, MRT mit Eisenüberladung in Leber, ggf. Leberbiopsie. Therapie Austauschtransfusion!

Tyrosinämie: in Neugeborenenenscreening enthalten. Ca. 10% der erkrankten NG haben jedoch verzögerten Anstieg und werden daher nicht erfasst. AS in Plasma und Urin, Delta-Aminolävulinsäure i. Urin, Succinylazetonkonzentration im Urin.



Abernethy Malformation: Sonographisch nach intra- und extrahepatischem portosystemischem Shunt suchen

- Hyperammonämie, meist gutartige Lebertumore, pulmonale Hypertension



1. Rifampicin 2x5mg/kg/d
2. Naltrexon 1-2mg/kg/d
3. Sertralin?
4. Gallediversion in ausgewählten Fällen

Phenobarbital und Ursodeoxycholsäure fraglich



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 1 mg (z.B. Konaktion MM 1Trpf.)

2. **Hyperkalorische Ernährung:**

MCT-reich, Na-arm z.B. Heparon 18-22%, Anreicherung mit Maltodextrin (Start 2g/100ml) und Liquigen (Start 0,5ml/100ml)



Therapie

- 3. Kontrollen Vitamin-Spiegel, Quick, Wachstum:** (Vitamin A in niedrigem Normbereich wg. Toxizität)
- 4. Pruritus:** Urso 2x10mg/kg/d, (Phenobarbital 3-10mg/kg/d) (Spiegel kontrollieren), Rifampicin 10mg/kg/d, Naltrexon 1-2mg/kg/d. Chirurgie: Gallediversion.



Zusammenfassung

- Eine neonatale Cholestase muß dringend und konsequent abgeklärt werden
- Keine Stufendiagnostik sondern von Beginn an breite und teilweise auch invasive Diagnostik
- In der Diagnosefindung nicht zu schnell mit “einfachen” Lösungen (z.B. CMV) zufrieden geben.
- Wichtigste symptomatische Therapie ist die hyperkalorische Ernährung und die Substitution mit fettlöslichen Vitaminen

