

# 5. Zürcher oberländer Gastro-Meeting 2005

Update und praxisrelevante  
Aspekte der Gastroenterologie

# Hyperbilirubinämie

Dr. Alf G. Karpf

Facharzt Gastroenterologie FMH

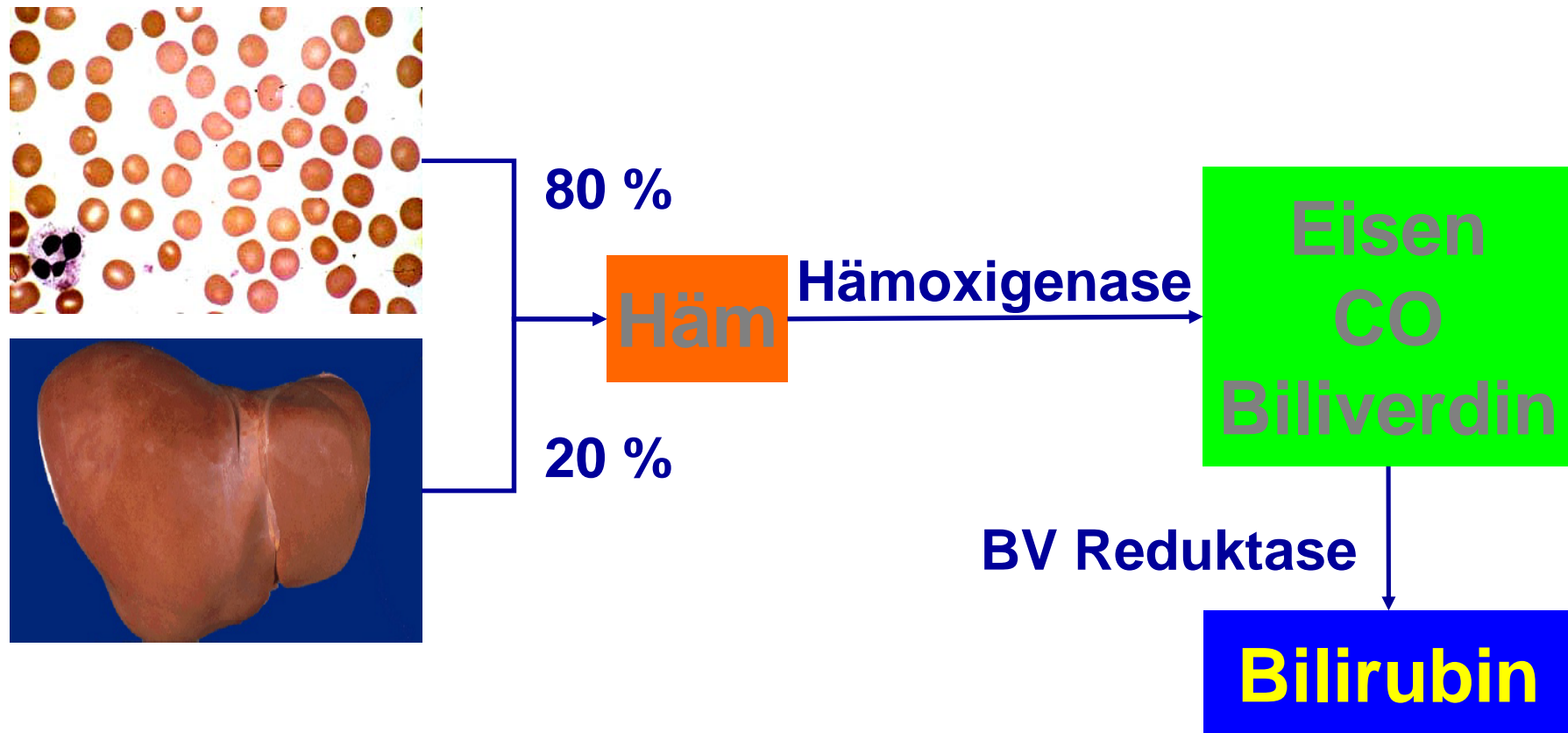
Facharzt Innere Medizin FMH

**bartenstein karpf** Poststr. 2, 8610 Uster  
praxisgemeinschaft [www.gastropneumo.ch](http://www.gastropneumo.ch)

# Bilirubin - ein praxisrelevanter Laborwert ?

- Wie häufig bestimmen Sie das Bilirubin ?
  - konjugiertes Bilirubin ?
  - unkonjugiertes Bilirubin ?
  - totales Bilirubin ?
- Screening von Leberkrankheiten ?
- Wichtig für die Diagnosestellung ?
- Entscheidungshilfe für die Therapie ?
- Prognose ?

# Bildungsorte und Quellen von Bilirubin



# Hyperbilirubinämie

- Mann, 22-jährig, Sklerenikterus
- Inappetenz, Nausea, Erbrechen,
- Tenesmen, wässrige Diarrhoe
- Dauer: 4 Tage
- Diagnose: Gastroenteritis

# Hyperbilirubinämie

PA

- 7. LJ. Tonsillektomie, 11. LJ Appendektomie

Labor

- CRP 15 mg/L, Hb 15 g%, Hkt 52
- TC 220 000, LC 3500, NV, INR 1.2
- Bilirubin 35  $\mu\text{mol/l}$  ( $< 20 \mu\text{mol/l}$ )
- SGOT, SGPT, AP normal

# Hyperbilirubinämie

Weitere Abklärungen ?

- Anamnese ?
- Labor ?
- Bildgebende Verfahren ?





# Sklerenikterus/Ikterus

Bilirubin Normwert < 5-20  $\mu\text{mol/l}$  (0.3-1 mg/dl)

Sklerenikterus 34-43  $\mu\text{mol/l}$  (2-2.5 mg/dl)

Gelbes Hautkolorit > 51  $\mu\text{mol/l}$  (> 3 mg/dl)

# Fazit

Bilirubin

2-fach der Norm

Sklerenikterus

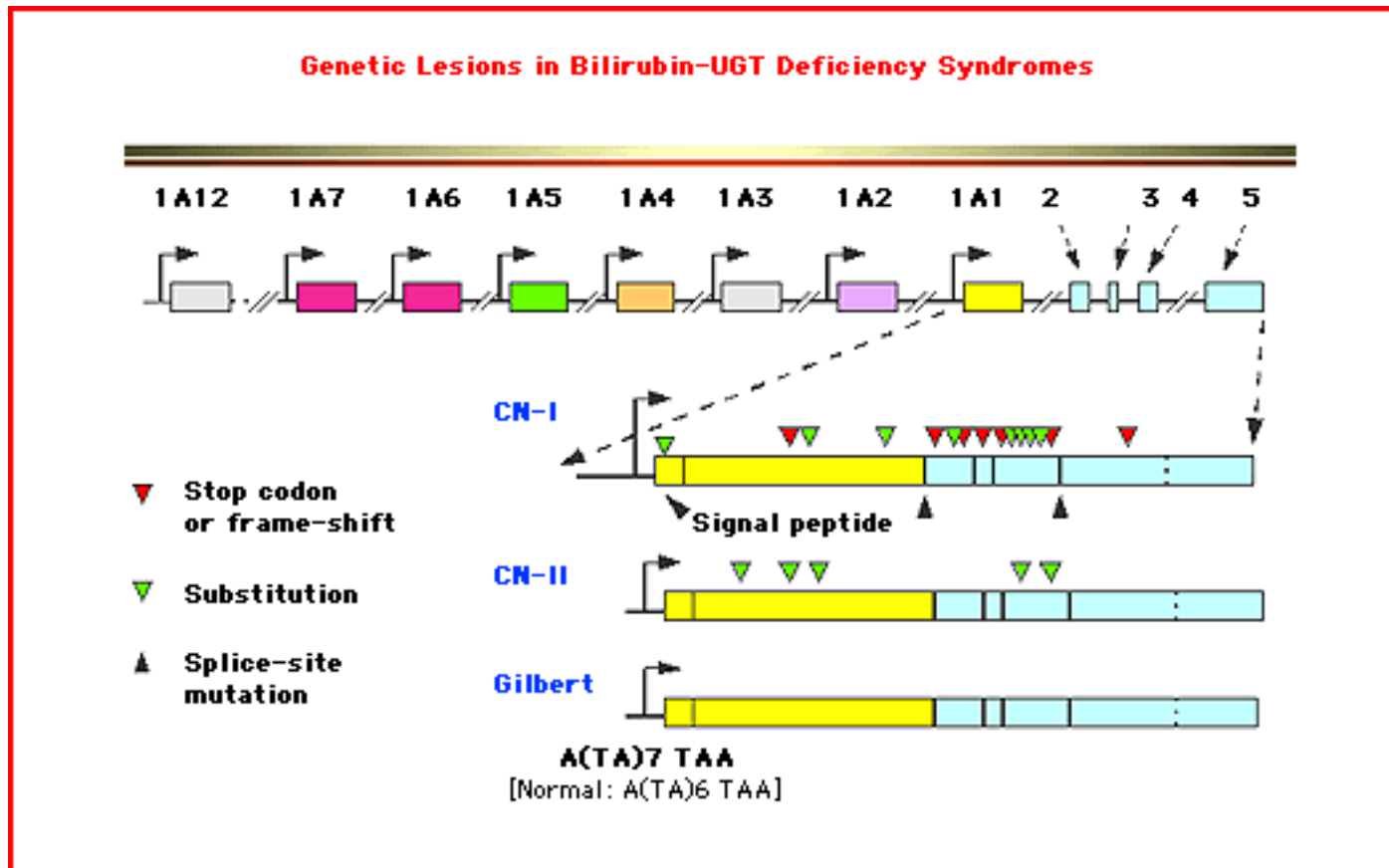
3-fach der Norm

Gelbes Hautkolorit

# Morbus Gilbert-Meulengracht

- unkonjugierte Hyperbilirubinämie
- Prävalenz 5 – 10 %
- Männer 12%, Frauen 4%
- Genetik:
  - Autosomal rezessiv, inkomplette Penetranz
  - Mutation im Gen für die Uridyl-Glukuronyltransferase
  - Defekt im Promotor der UDP GT1A1 Gen
- Bilirubinaufnahmestörung

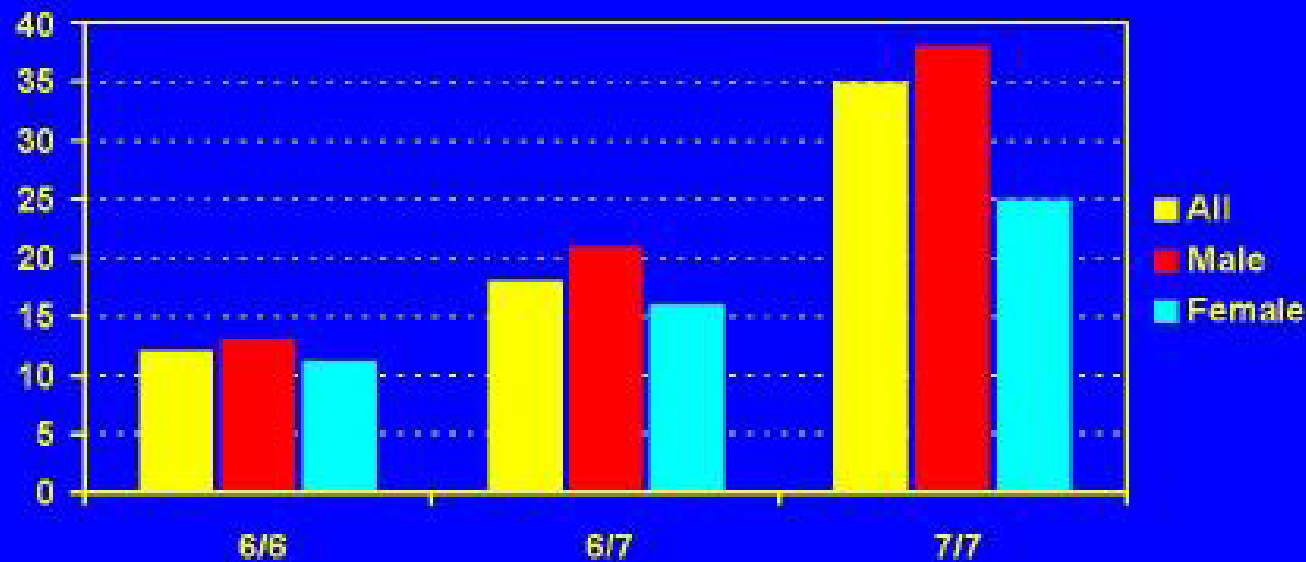
# UGT1A1 Mutationen



# Morbus Gilbert-Meulengracht

## UDPGT TATA box genotypes and serum bilirubin

Doyama *et al.* (2000). *Hepatology* 32: 563-568



# Morbus Gilbert-Meulengracht

## Diagnose

- Isolierte Hyperbilirubinämie (unkonjugiert)
- Ausschluss Hämolyse

# Morbus Gilbert-Meulengracht

## Ausschluss Hämolyse

- Retikulozyten
- Hämoglobin
- Blutbild
- LDH, Haptoglobin

# Morbus Gilbert-Meulengracht

Kein Krankheitswert

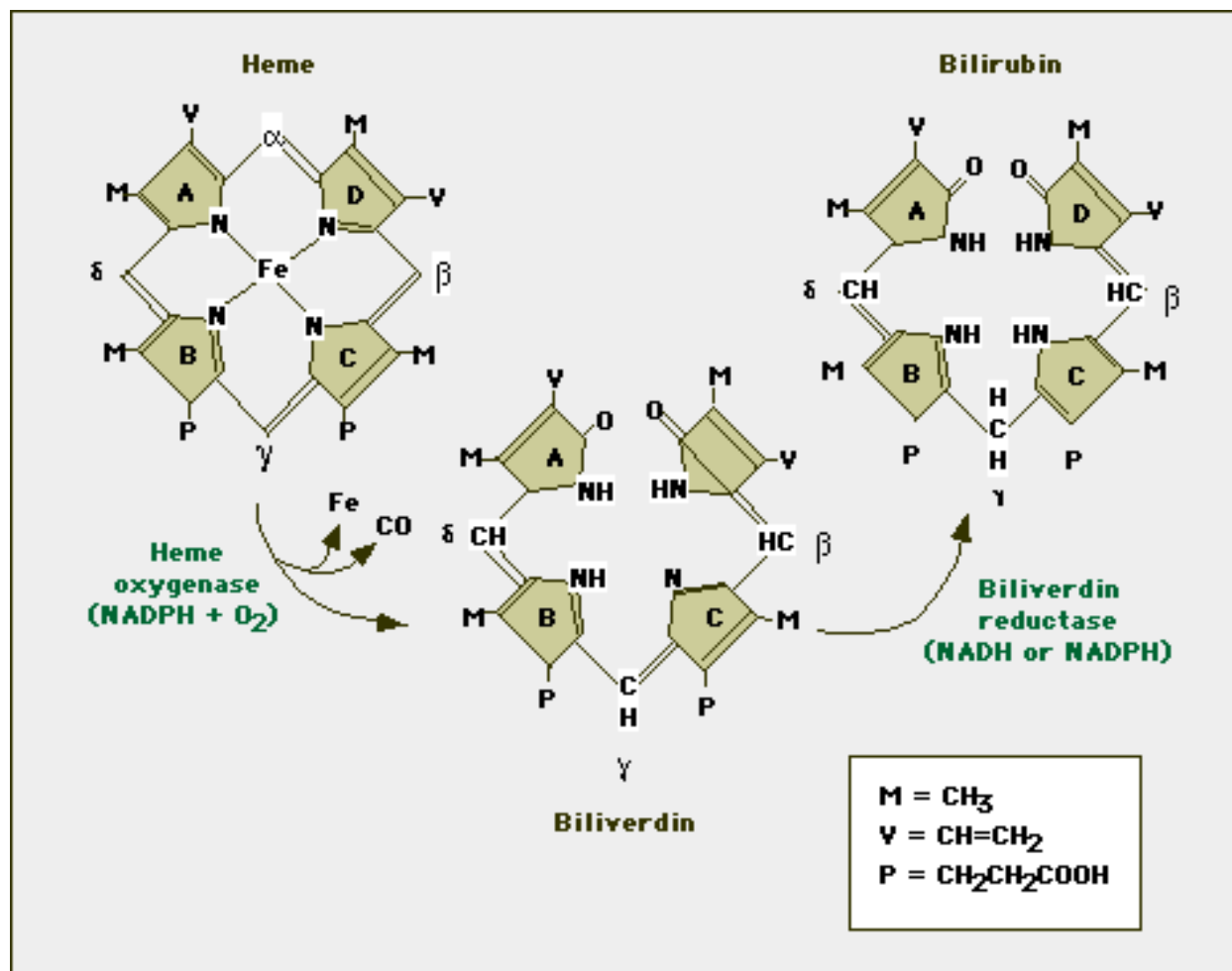
Schutz Arteriosklerose, Kolonkarzinom

Diagnose

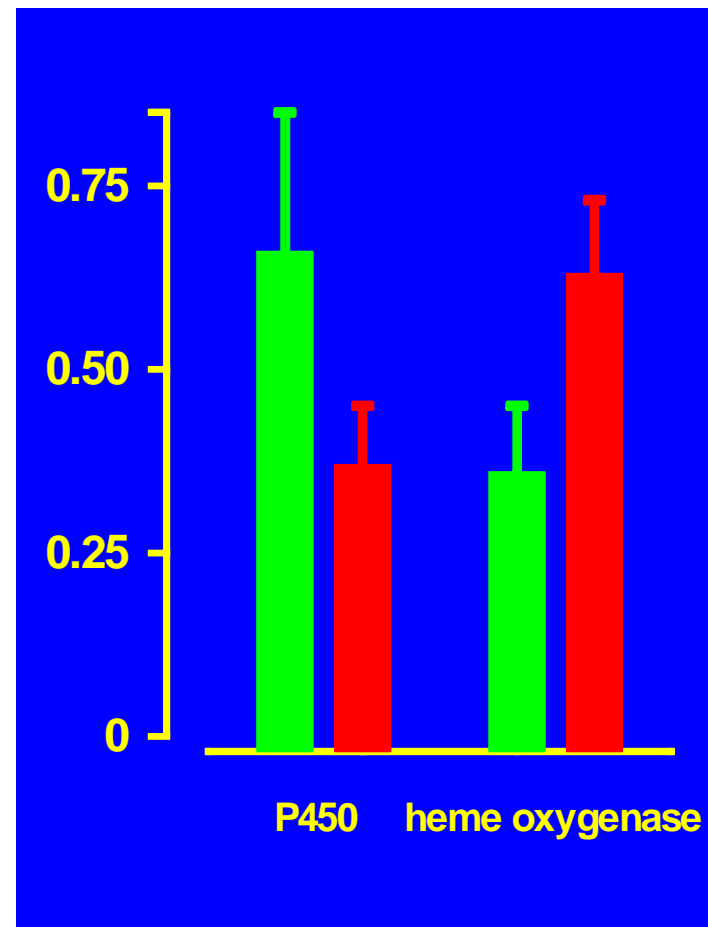
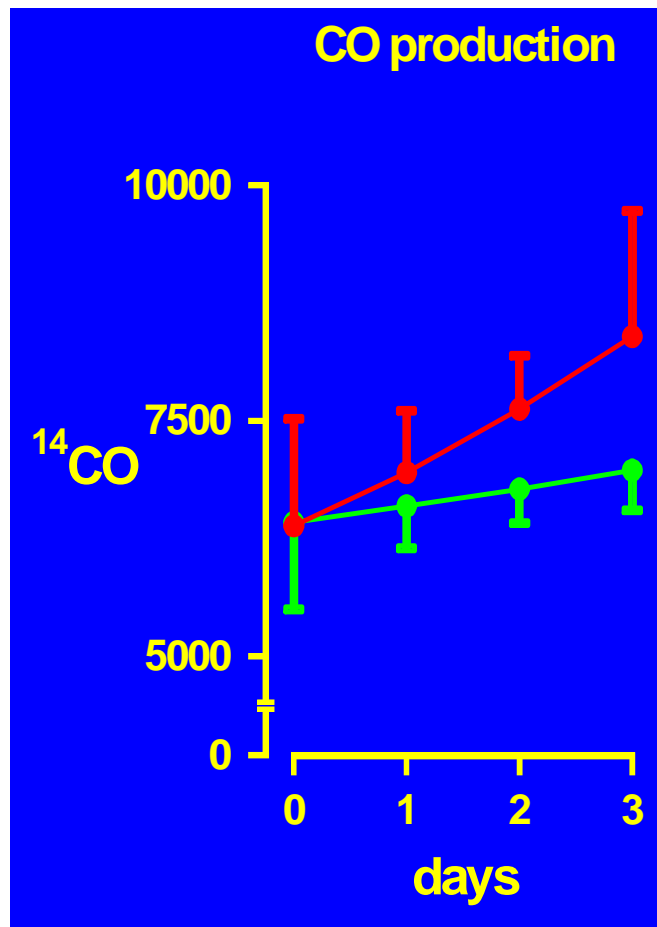
- ✓ Bilirubin
- ✓ Ausschluss Hämolyse
- Serumgallensäuren
- Fastentest, Nikotinsäuretest
- Genetik



# Bilirubin Synthesis



# Bilirubin production in fed and fasted rats



Reichen *et al.* (1983). *Am. J. Physiol.* 244: G336-G340

# Bilirubinstoffwechsel

Bilirubinproduktion 7  $\mu\text{mol/kg/d}$

Hämolyse x 8 56  $\mu\text{mol/kg/d}$

Ausscheidungskapazität 95  $\mu\text{mol/kg/d}$

Bilirubin durch Hämolyse max. 70  
 $\mu\text{mol/l}$

# Fazit

- Bilirubin  $> 70 \mu\text{mol/l}$  = Leberschaden
- isolierte Hyperbilirubinämie  $< 70 \mu\text{mol/l}$   
= Hämolyse oder M.Gilbert-  
Meulengracht

# Bilirubinstoffwechsel

Biliverdin → Bilirubin ?

wasserlöslich    nicht wasserlöslich

nicht toxisch    toxisch

# Bilirubinstoffwechsel

Biliverdin → Bilirubin ?

wasserlöslich    nicht wasserlöslich

nicht toxisch    toxisch

Antioxidans

passiert

Placentarschranke

Schutz vor Arteriosklerose

Schutz vor Kolonkarzinom

# Eigenschaften der Abbauprodukte des Hämoglobins

Eigenschaften	Biliverdin	unkonjugiertes Bilirubin	konjugiertes Bilirubin
Wasserlöslichkeit	ausgezeichnet	unlöslich	mässig
Toxizität	keine	ausgeprägt	wenig
ZNS-Gängigkeit	keine	ja	kaum
Albuminbindung	keine	stark	schwach
Ausscheidung in Urin	ja	nein	ja
Ausscheidung in die Galle	nein	nein	ja

# Unkonjugiertes und konjugiertes Bilirubin

Diagnose	Bilirubin	TA	AP/LAP	Syntheseparameter
M. Gilbert	>unkonjugiert	normal	normal	normal
Dubin/Rotor	>konjugiert	normal	normal	normal
Akute Hepatitis	>konjugiert	+++	+	normal/↓
Chronische Hepatitis	>konjugiert	+	normal/+	normal/↓
Leberzirrhose	>konjugiert	normal/+	normal/+	normal/↓
Obstruktion	>konjugiert	normal/ + (++)	++++	normal/↓
Cholostase	>konjugiert	+ / ++	++++	normal/↓



# Obstruktion, Cholestase und Bilirubin

Verschluss: vollständig / unvollständig ?

- Cholestaseparameter
- Bilirubin
- Gallenwege
- Sklerenikterus, Ikterus
- Dunkler Urin
- Acholischer Stuhl
- Pruritus

# Verschluss-Ikterus

- Gallenblasenvolumen ab 24 h
- Ductus hepatocholedochus ab 24-48 h
- Intrahepatische Gallenwege ab 48 h
- Bilirubin ab 48 h
- Ikterus ab 4 Tagen

# Child-Pugh Kriterien

Albumin (g/l)	> 35	35 – 28	< 28
Bilirubin ( $\mu$ mol/l)	> 34	34 – 51	> 51
INR	< 1.6	1.6 – 2.0	> 2
Aszites	keiner	mässig	schwer
Enzephalo- -pathie	nein	Grad I-II	Grad III-IV
Punkte	1	2	3

# Child-Pugh Klassifikation

## Prognose

Stadium	Punktzahl	1-Jahres-Überleben
Child A	5-6	ca. 100%
Child B	7-9	ca. 85%
Child C	10-15	ca. 35%

# Maddrey-Test

## Alkoholische Hepatitis


- Parameter: Prothrombinzeit und Bilirubin
- $MDF = 4.6 \times PT + \text{Bilirubin (mg/dl)}$
- $MDF > 32$ : 30 Tage Mortalität  $>35\%$ !

# Prognose-Score für Primär biliäre Zirrhose (PBC)

## Mayo-Clinic PBC-Score

- Parameter: Alter, Bilirubin, Albumin, Prothrombinzeit, Ödeme
- Bilirubin  $> 102 \mu\text{mol/l}$ 
  - = medianes Überleben 25 Monate
  - = Transplantationsliste

# Prognose-Score für Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)



MAYO CLINIC  
Rochester, Minnesota

Mayo Clinic Locations: Arizona | Florida | Minnesota

Mayo Clinic » Rochester » Medical Services » Medical Specialties » Gastroenterology

## The Revised Natural History Model for Primary Sclerosing Cholangitis

In the following model, survival probability of a patient with primary sclerosing cholangitis is estimated based on the following variables. Please enter data in the corresponding boxes.

How old is the patient?  (years)

What is the bilirubin?  (mg/dl)

What is the albumin?  (g/dl)

What is the AST?  (IU/l)

Please choose one of the following for history of variceal bleeding.

No history

Past history

**Risk score:**

**Estimated Probability of Survival (%)**

Time 0	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4
<b>100</b>	<input type="text" value="100"/>	<input type="text" value="100"/>	<input type="text" value="100"/>	<input type="text" value="100"/>

# „Leber-Screening“

- Zelluläre Integrität: ASAT/GPT
- Cholestase: Alk. Phosphatase
- Syntheseparameter: INR



# Fazit: Bilirubin

- Kein Screening-Test
- Kleiner Beitrag zur Aetiologie einer Lebererkrankung
- Verlaufs- und Prognose-Parameter:
  - Leberzirrhose (Child-Klassifikation)
  - Alkoholische Hepatitis (Maddrey-Faktor)
  - Prognose-Score für PBC und PSC

# Fazit: Bilirubin

- Bilirubin  $< 70 \mu\text{mol/l}$ , normale Leberwerte  
=> M.Gilbert-Meulengracht, Hämolyse
- Bilirubin  $> 70 \mu\text{mol/l}$   
=> Leberkrankheit

# Update und praxisrelevante Aspekte der Gastroenterologie

- ✓ Noch ein Fall mit erhöhten Transaminasen  
Dr. Gerold Müntst
  - ✓ IBD: The Magic Bullet  
Dr. Marco Bernardi
  - ✓ Hyperbilirubinämie  
Dr. Alf Karpf
- Animals in Gastroenterology  
Dr. Hansueli Ehrbar

Ende

# Anamnese

- Alkohol, Medikamente (Herbals)
- Intravenöser Drogenabusus, Tatoos
- Familienanamnese, Impfstatus, Bluttransfusionen
- Diabetes mellitus, Stoffwechselstörungen
- Herkunft, Auslandsaufenthalte
- Autoimmunkrankheiten
- Chronisch entzündliche Darmkrankheiten

# Status

- Sklerenikterus
- Spider naevi, Lackzunge, Weissnägel
- Hepatomegalie, Splenomegalie
- Blutungsstigmata, Petechien
- Oedeme, Aszites, Caput medusae
- Tätowierungen, IV-Drogenabusus

# Hyperbilirubinämie

prähepatisch

- Überproduktion
- Resorptionsstörung

hepatisch

posthepatisch

unkonjugiert

konjugiert

# Hyperbilirubinämien

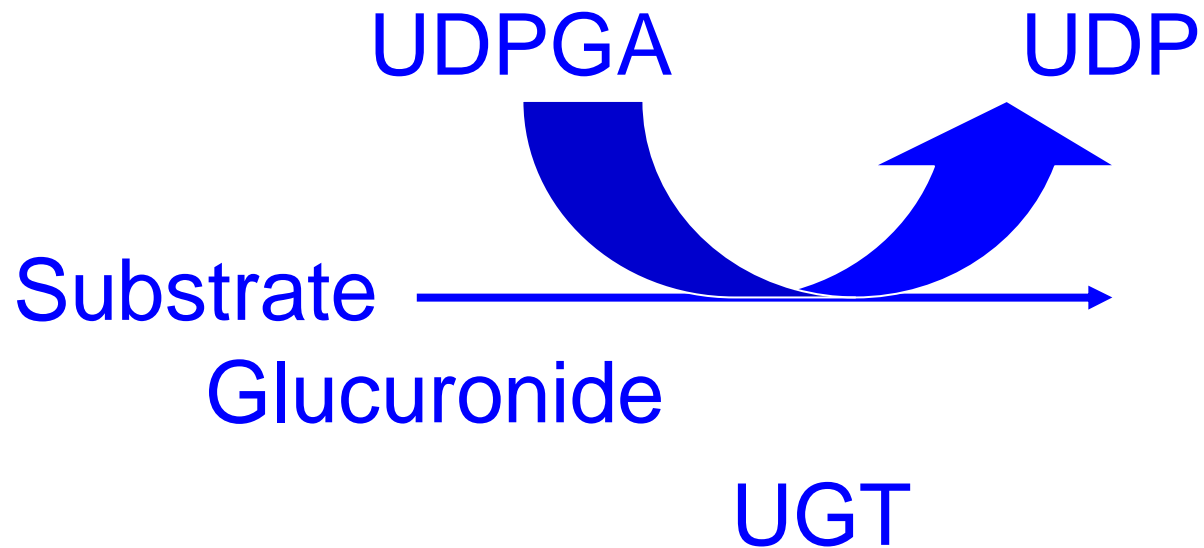
Unkonjugiert	Beispiele
Überproduktion	<ul style="list-style-type: none"><li>•Hämolyse</li><li>•Ineffektive Erythropoiese</li><li>•Hämatome</li><li>•Fasten</li></ul>
Erniedrigte Aufnahme	<ul style="list-style-type: none"><li>•Sepsis</li><li>•Medikamente</li><li>•M. Gilbert-Meulengracht</li></ul>
Erniedrigte Konjugation	<ul style="list-style-type: none"><li>•Unreifes SER des Neugeborenen</li><li>•Mangel der UDP-GT1A1 (Crigler-Najjar, M. Gilbert-Meulengracht)</li></ul>

Najjar, M. Gilbert-Meulengracht)



# Bilirubinstoffwechsel

UDP-Glucuronosyltransferases (UGT)



# Hyperbilirubinämien

Konjugiert	Beispiele
Erniedrigte Sekretion	<ul style="list-style-type: none"><li>• Angeborene Transport-Defekte (Dubin-Johnson, Rotor)</li><li>• Schwangerschaft</li><li>• verschiedene Formen der Cholostase</li><li>• Leberkrankheiten</li></ul>
Obstruktion	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gallensteine</li><li>• Strikturen</li><li>• Tumoren</li><li>• Biliäre Atresie</li></ul>

# Cholostase

Definition: Verminderung des Galleflusses

- Gallebildung (Hepatozyt)
- Galleausscheidung (Hepatozyt)
- Galleabfluss (Intra- oder extraheptische Gallenwege)

# Leber: Labordiagnostik

## Differentialdiagnose

Leberzellschaden

Cholestase



Serum Aminotransferasen

Alkalische Phosphatase\*

Bilirubin

\*Differentialdiagnose Knochen, Leber >> ALP, gammaGT

# Verschluss-Ikterus

- Bilirubin direkt (später auch indirekt\*)
- alkalische Phosphatase
- Leucinaminopeptidas LAP
- Gamma-Glutamyltransferase
- Gallensäuren

\*Schädigung der Hepatozytenfunktion

- ASAT/GOT, ALAT/GPT leicht erhöht

# Sklerenikterus/Ikterus

Bilirubin Normwert < 5-20  $\mu\text{mol/l}$  (0.3-1 mg/dl)

Sklerenikterus 34-43  $\mu\text{mol/l}$  (2-2.5 mg/dl)

Gelbes Hautkolorit > 51  $\mu\text{mol/l}$  (> 3 mg/dl)

Umrechnung: mg/dl  $\rightarrow$   $\mu\text{mol/l}$  x 17.1

$\mu\text{mol/l}$   $\rightarrow$  mg/dl x 0.585