

5. Zürcher oberländer Gastro-Meeting 2005

Update und praxisrelevante
Aspekte der Gastroenterologie

Hyperbilirubinämie

Dr. Alf G. Karpf

Facharzt Gastroenterologie FMH

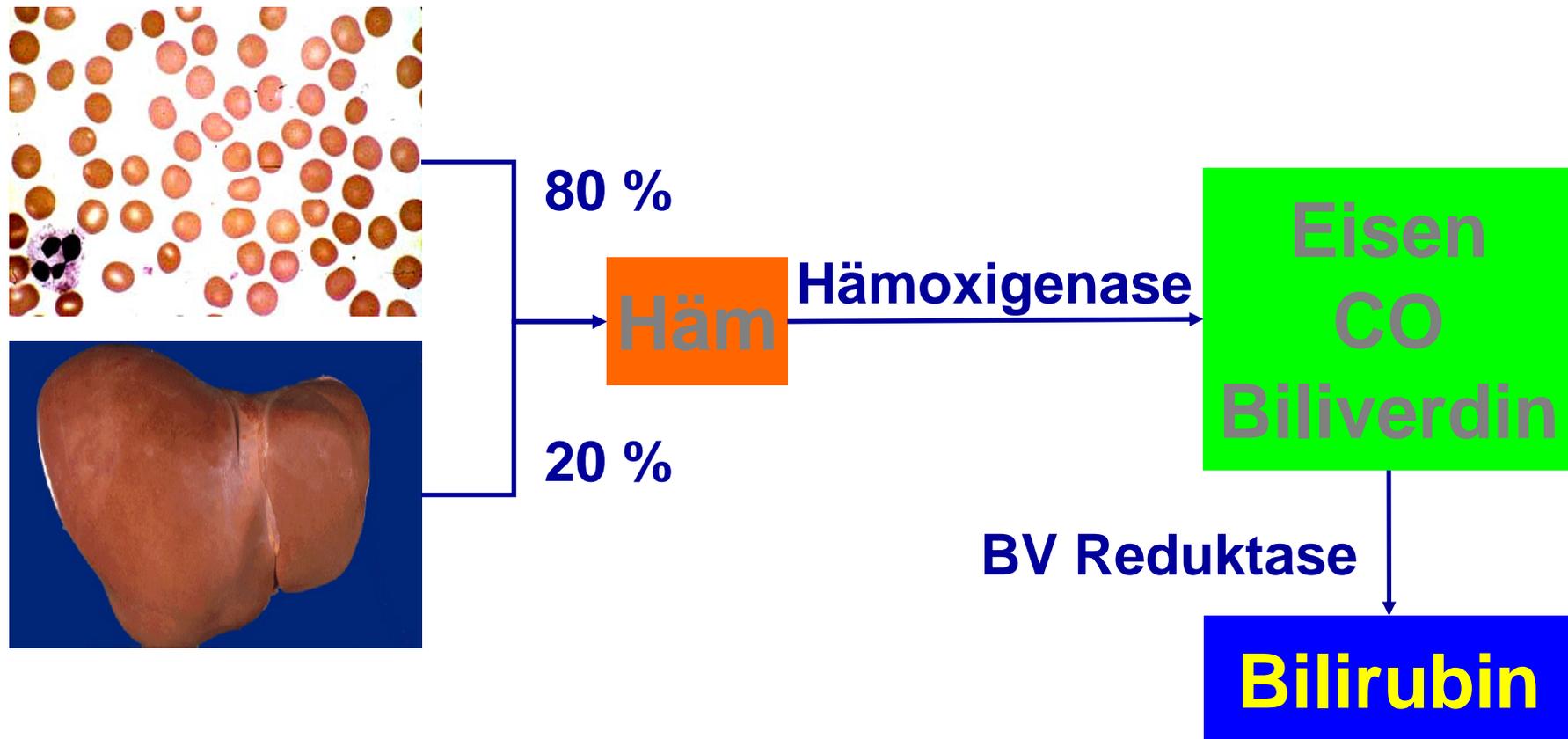
Facharzt Innere Medizin FMH

bartenstein karpf Poststr. 2, 8610 Uster
praxisgemeinschaft www.gastropneumo.ch

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

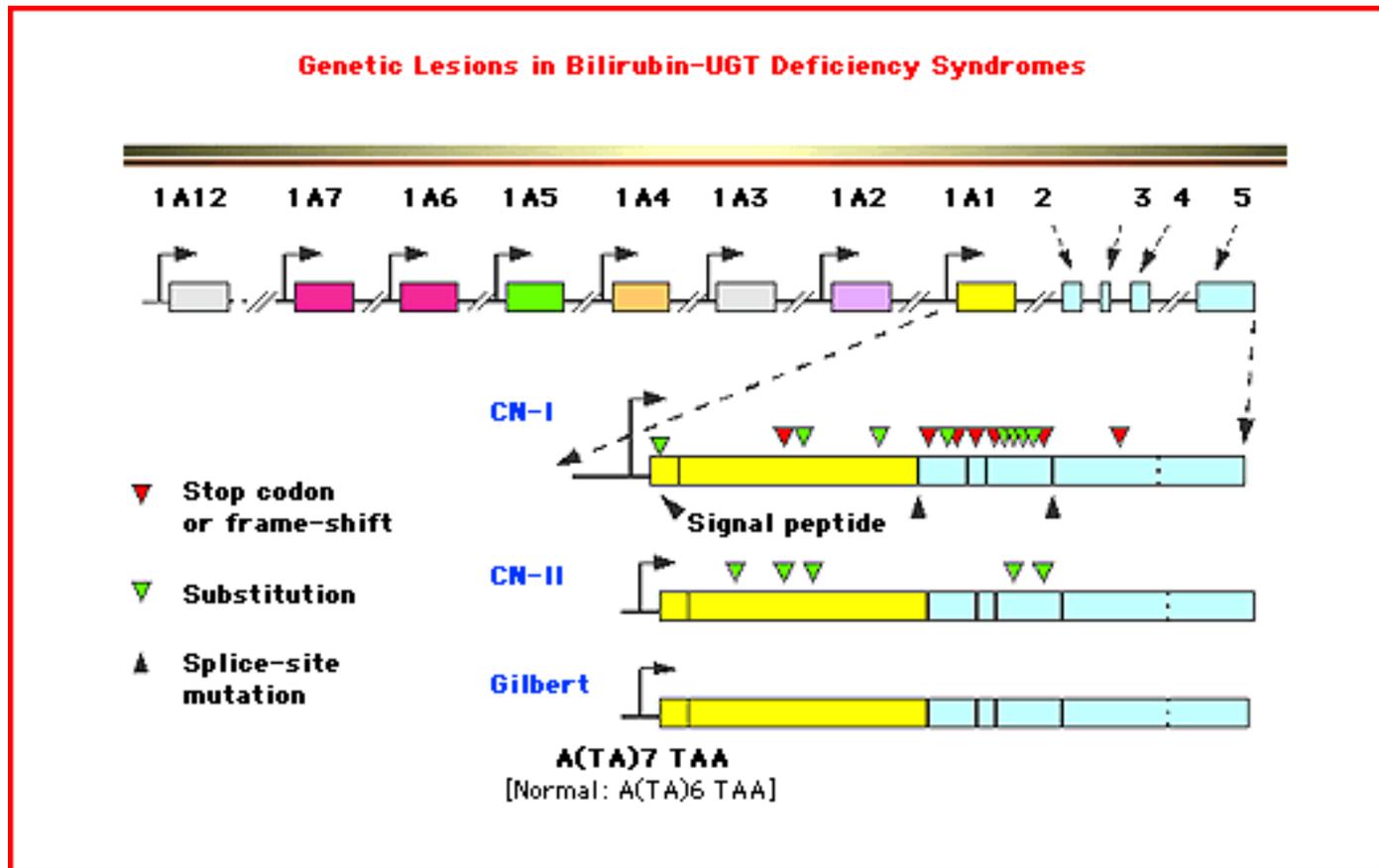
3-fach der Norm

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

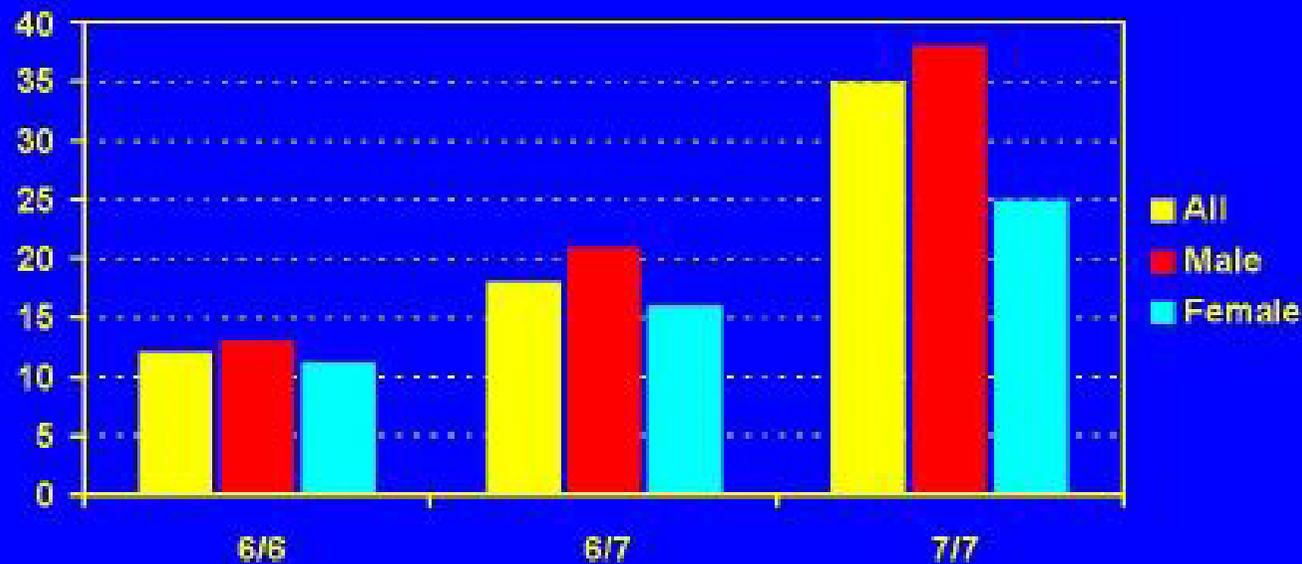
UGT1A1 Mutationen



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

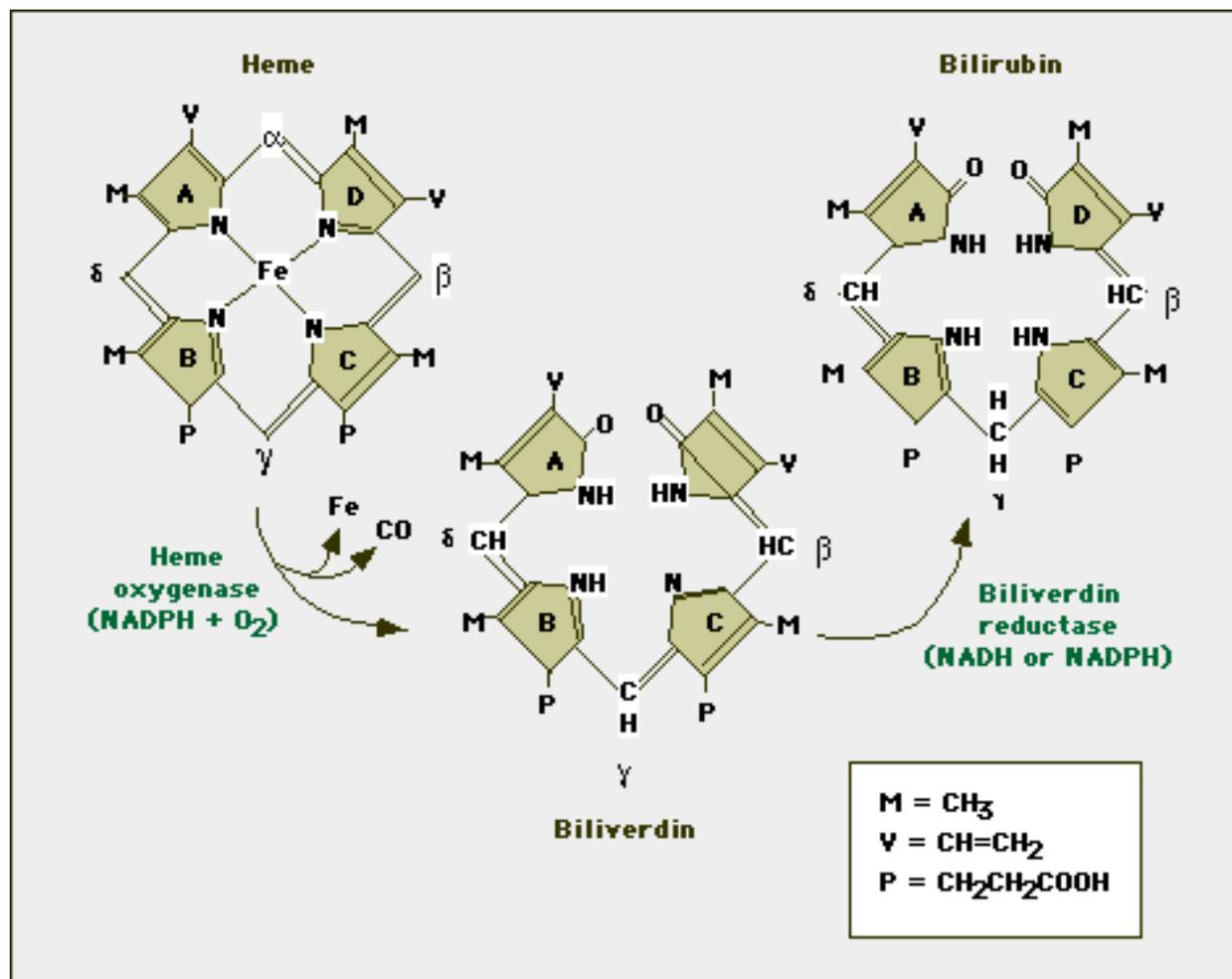
Kein Krankheitswert

Schutz Arteriosklerose, Kolonkarzinom

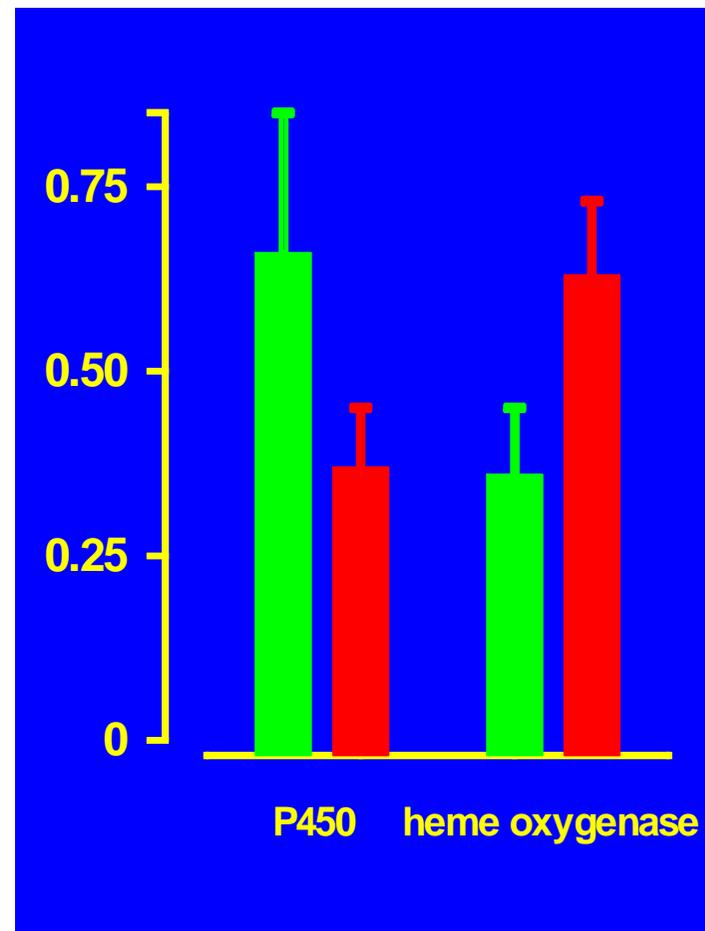
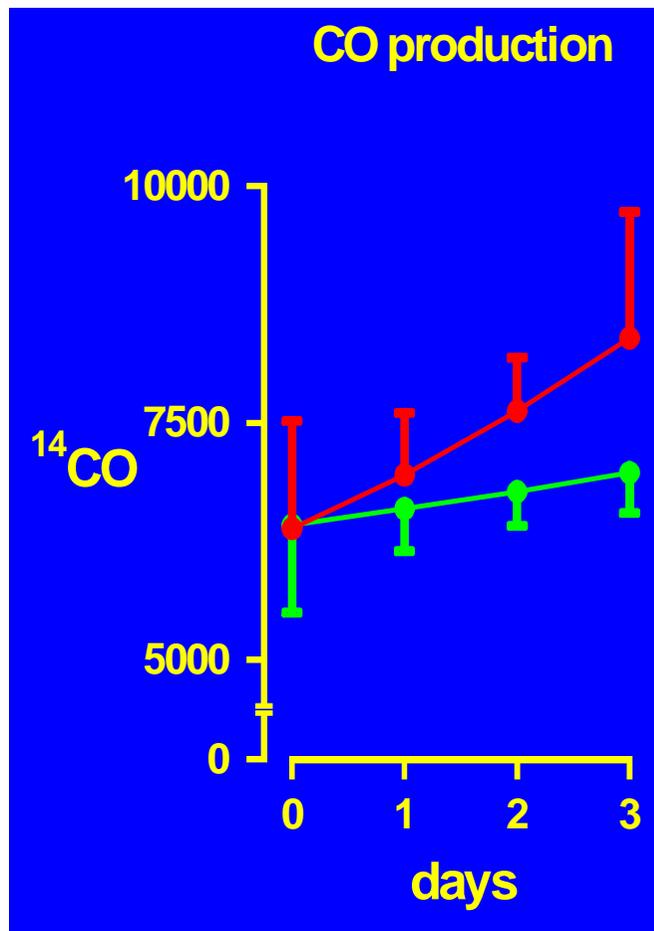
Diagnose

- ✓ 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 (μ 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
100	<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

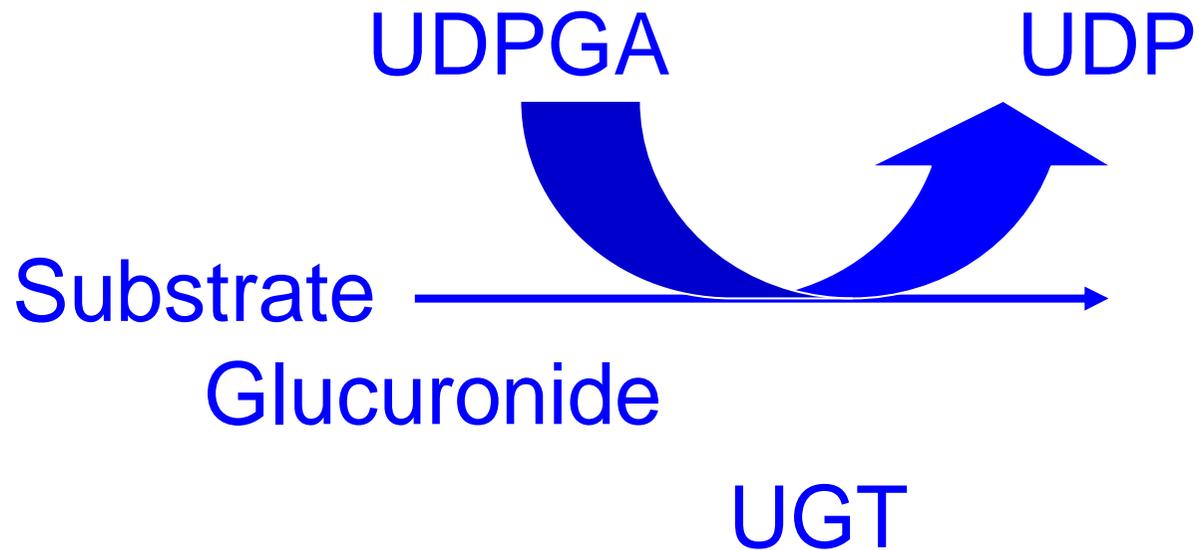
Hyperbilirubinämien

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

Najjar, M. Gilbert-Meulengracht)

Bilirubinstoffwechsel

UDP-Glucuronosyltransferases (UGT)



Hyperbilirubinämien

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

Cholostase

Definition: Verminderung des Galleflusses

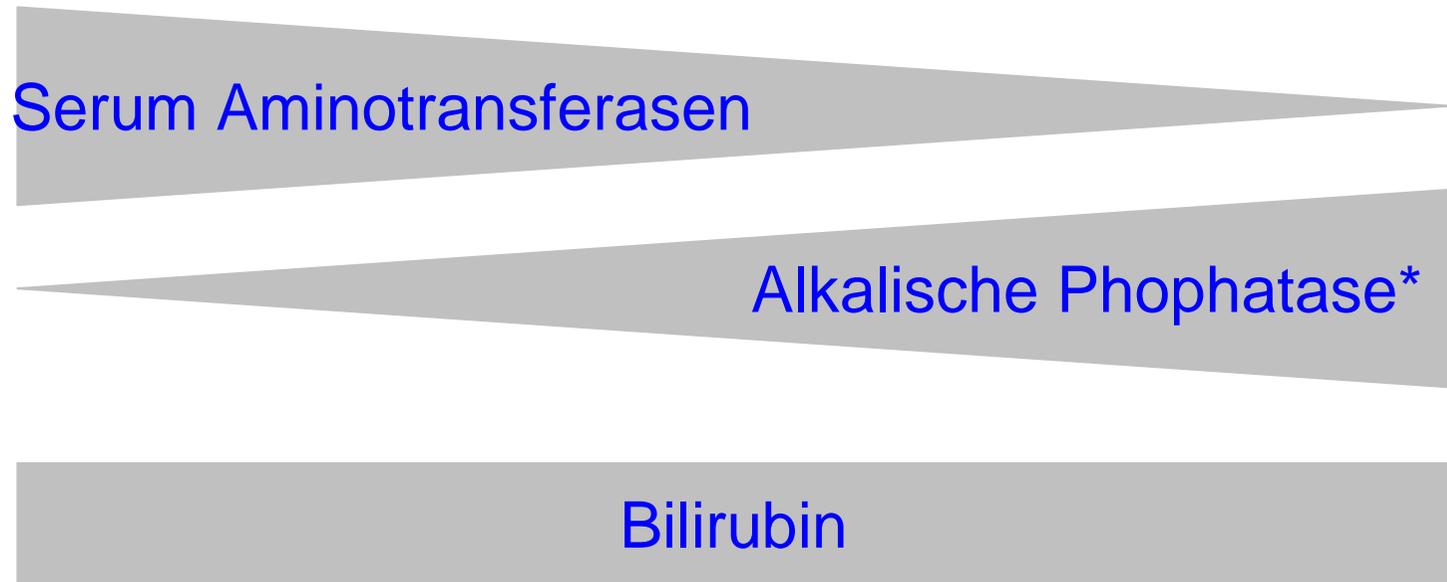
- Gallebildung (Hepatozyt)
- Galleausscheidung (Hepatozyt)
- Galleabfluss (Intra- oder extraheptische Gallenwege)

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