

*5. Zürcheroberländer
GastroMeeting 2005*

***Noch ein Fall
Unklare Transaminasenerhöhung***

Dr. med. Gerold J. Müntz, Uster

Diagnosen bei asymptomatischer Transaminaseerhöhung

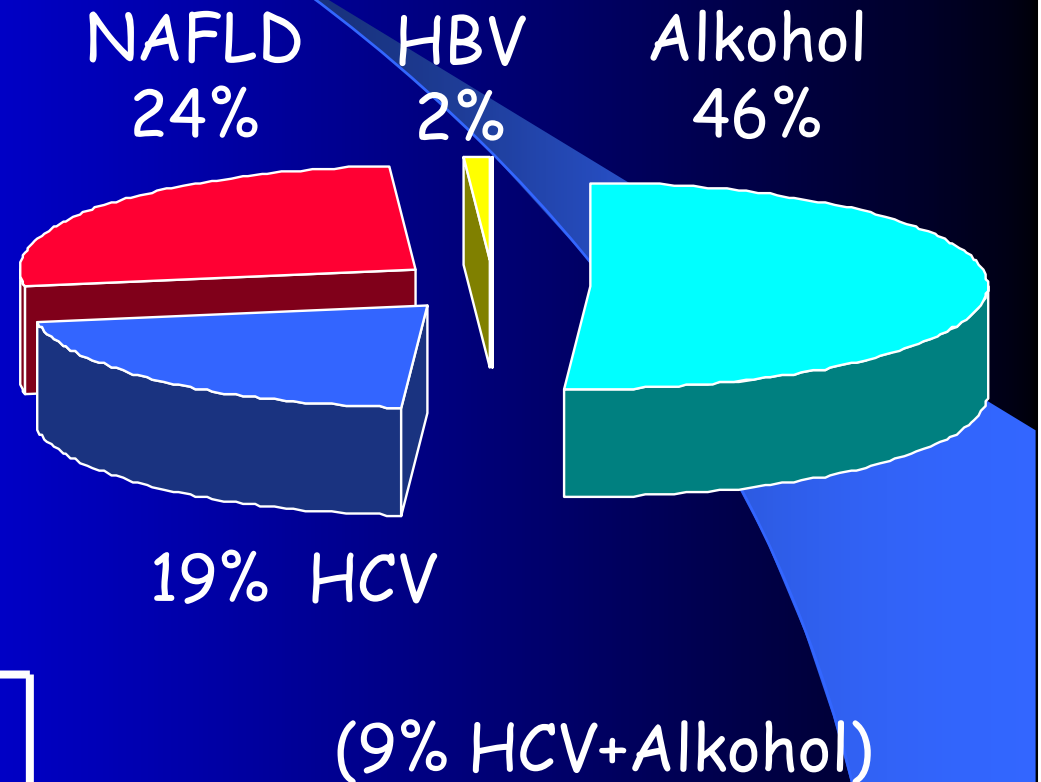
9`360 Einwohner



1`645 Einwohner
untersucht



207 (12,7%) Einwohner
Transaminasen erhöht



Herr A. C. IV-Rentner 48j

Zuweisung zur US-Untersuchung 1996 wegen:

SGOT	73	U/l (<40)
SGPT	117	U/l (<40)
Alk.P	45	U/l (45-122)
Bilirubin	26	umol/l (<20)

Chronische Rückenschmerzen

Lebergröße? Struktur? Pankreatopathie? Gallensteine?

Herr A. C. IV-Rentner 48j

US-Untersuchung: Leber nicht vergrößert
Hinweise für eine Steatose
Keine Cholelithiasis
Keine Pankreatopathie

Empfehlung: Ausschluss einer Virushepatitis
Alkoholabstinenz; Übergewicht!
Ev. Leberbiopsie

PS: Alkoholkonsum angeblich gering: 2 Gläser Wein
gel. Aperitif; Medikamente: Ponstan in R; Trancopal

Herr A. C. IV-Rentner 48j

Erneute Zuweisung 1998

Frage nach weiterem Vorgehen

Erweiterte Laboruntersuchungen:

SGOT	46 (73) U/l (<40)
SGPT	63 (117) U/l (<40)
Alk.P	49 (45) U/l (45-122)
Bilirubin	26 $\mu\text{mol/l}$ (<20)
Quick	87% INR 1,1
EW-Elektrophorese:	Normal
Serumeisen	26,9 $\mu\text{mol/l}$ (10,7-30,5)
Ferritin	1063/1175 pmol/l (30-360)
Transferrin-Sättigung	40% (16-45)

Herr A. C. IV-Rentner 48j

Erweiterte Laboruntersuchungen:

HBs-Ak	pos.
HBc-IgG/IgM	pos./neg.
HBe-Ag	neg.
HBe-Ak	pos.
EBV	neg.
HCV-Ak	neg.
Cytomegalie-Ak	neg.

CD-Transferrin:	10,6 U/l	(<20)
Coeruloplasmin:	0,4 g/l	(0,25-0,63)
Alpha-Fetoprotein	2,3 U/ml	(0,5-5,5)
Antinukleäre-Ak	<80	
Alpha-1-Antitrypsin	1,48	
Antimitochondrien Ak	<40	

Herr A. C. IV-Rentner 48j

Genotypisierung des Hämochromatosegens HFE

HFE	C282Y	H63D
Resultat:	WT/WT	

*Diagnosen: Steatose der Leber
Adipositas
St.n. Hepatitis B*

Empfehlung: Alkoholabstinenz und Kontrollen

Herr A. C. IV-Rentner 48j

Zuweisung zur konsiliarischen Beurteilung 2004:
Arthralgien und fragl. Arthritiden (Fingergelenke
und linker Vorfuß)
Laborwerte in etwa unverändert

Anamnese: Arthralgien der kl. Gelenke, Hüft-/Ellbogengelenke
Gewichtszunahme von 20kg bei gutem Appetit
Selten Refluxbeschwerden; normale Stuhlgewohn-
heiten; Nycturie 2-3x
Noxen: 1-2 Gläser Wein tgl., gel.Grappa; Nichtraucher
Medikamente: Dafalgan 2-4 Tbl. tgl.
Soz.: IV-Rentner seit 6 Jahren wegen diffusen Rücken-
problemen

Herr A. C. IV-Rentner 48j

FA: Eltern an Unfall verstorben,
2 Geschwister und 2 Kinder gesund

Status: 47j italienischer Rentner; BMI 33kg/m²;
Integument pigmentiert; BD 160/98; PF 80/
Herz/Lungen o.B. Abdomen weich, indolent
keine Organomegalie

US: Leber mit abgerundeten Rändern und verdich-
tetem Reflexmuster, nicht vergrössert;
Milz 12,4/5,8cm

Herr A. C. IV-Rentner 48j

Laboruntersuchungen unter C₂-Abst. Nov 04/(Jan 05):

SGOT	89 (62) U/l (<40)
SGPT	176 (137) U/l (<40)
Alk.P	54 (54) U/l (45-122)
Bilirubin	31,1(17,2) umol/l (<20)
Quick	87% INR 1,1
Ferritin	1127/943 pmol/l (30-360)
Transferrin-Sättigung	28% (16-45)
CDT	1,9% (bis 2,6)
HbA1c	5,5% (4,8-5,9)
α-Fetoprotein	4,9μg/l (bis 10,9)
EW-Elektrophorese:	Normal

Herr A. C. IV-Rentner 48j

Diagnosen:

- NASH ?
- Adipositas
- Hypertonie
- St. n. Hepatitis B

Procedere

Leberbiopsie Jan 05: Lebergewebe mit mikro- und makrovesikulärer **Steatose**, Ballonierung der Hepatozyten und Nachweis von **Malloryhyalin**. Portale und periportale **Fibrose** mit Nachweis von vereinzelt schmalen Septen.

Befund vereinbar mit **Steatohepatitis**

PS: Eisentrockenbestimmung nicht möglich

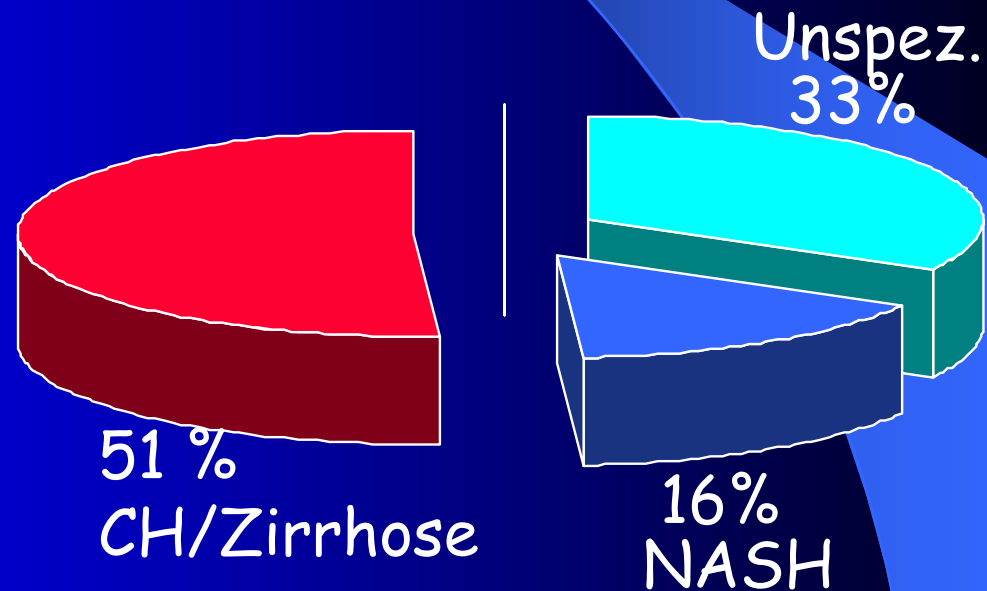
Persistierende Transaminase- erhöhung unklarer Ae.

1075 zur Leberbiopsie



101 unklar/biopsiert

Histologiebefund



Persistierende Transaminase- erhöhung unklarer Ae.

HBV-DNA / HCV-RNA

Cryptogene Lebererkrankung

vs. Blutspender

26,7 %

(P < 0,001)

3,4%

NAFLD/NASH (silent NASH) ohne Transaminaseerhöhung

80 Patienten

- ✓ Metabolisches Syndrom (22%USA)
- ✓ BMI ≥ 35 > 15 Jahre
- ✓ Normale Transaminasen
- ✓ Keine spez. Hepatopathie
- ✓ Indikation für Laparotomie

78 (97%) NAFLD
58 (72%) NASH

58 NASH

26 (44%) Fibrose

8 (14%) Zirrhose

Take home

- Diagnose und Schweregrad der Lebererkrankung laborchemisch oft nicht schlüssig beantwortbar
- Quotient GOT/GPT < 1 NASH (> 2 Alkohol)
- Ferritinspiegel↑ bei normaler Transferrinsättigung; Leberschaden?
- Zirrhose und Chronische Hepatitis rel. häufig
Bestimmung von HBV-DNA/HCV-RNA?
- Cave: Insulinresistenz, resp. metabol. Syndrom
BMI > 45

Nichtalkoholische Fettleber Erkrankung Alk. und nichtalk. Steatohepatitis (NAFLD)/(N-ASH)

US/Histologie

Manifestation

Insulinresistenz

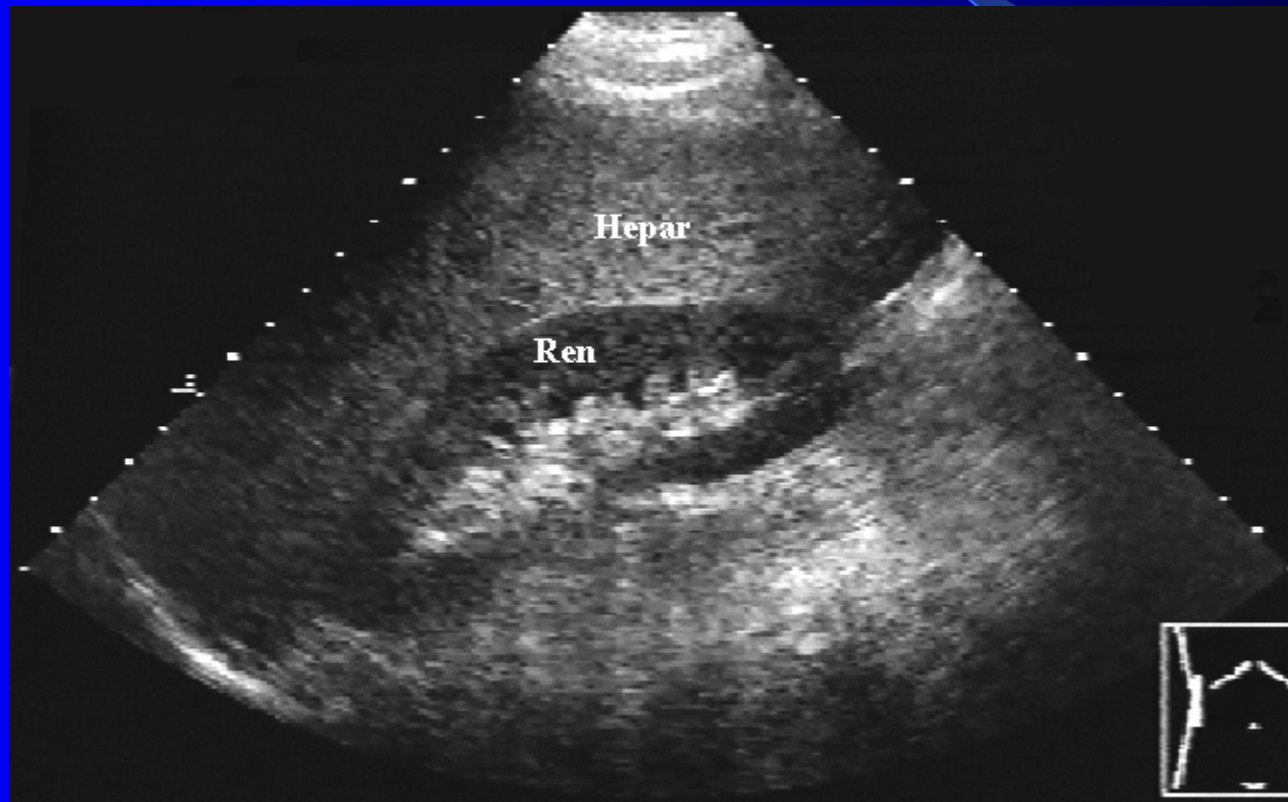
(metabolisches Syndrom)

Einfache Verfettung
ohne Entzündung

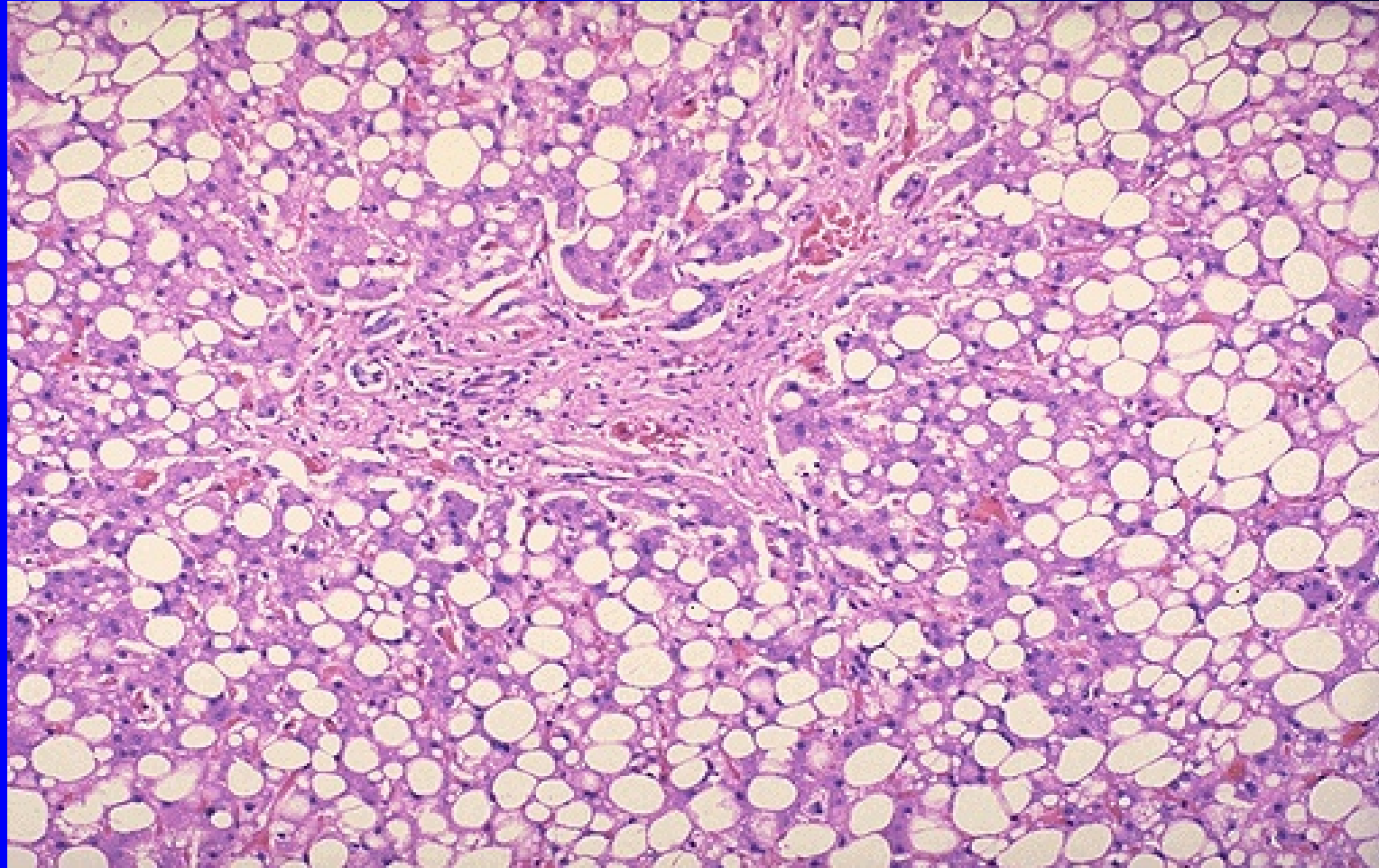
Alk. und nichtalkoholische
Steatohepatitis

NASH: Metabolische Lebererkrankung, bei der Steatose mit lobulärer Entzündung, hepatozellulärer Nekrose und/oder Fibrose einhergeht

Steatose im Ultraschall



Steatose - Histologie



Nichtalkoholische Steatohepatitis *NASH*

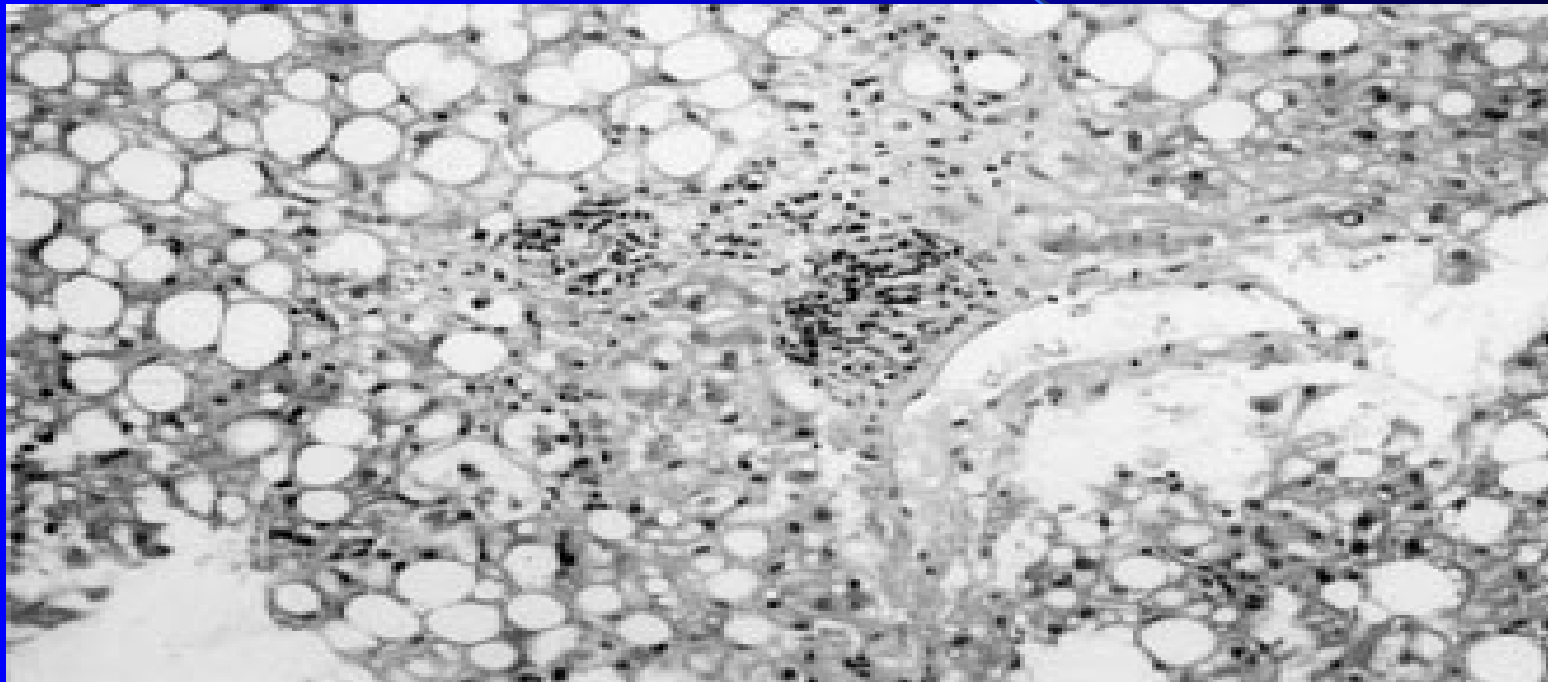


FIGURE 2 – Steatohepatitis in a biopsy 64 months post-OLT (patient 2). Balloned hepatocytes contain Mallory's hyaline. There is an inflammatory infiltrate including neutrophils

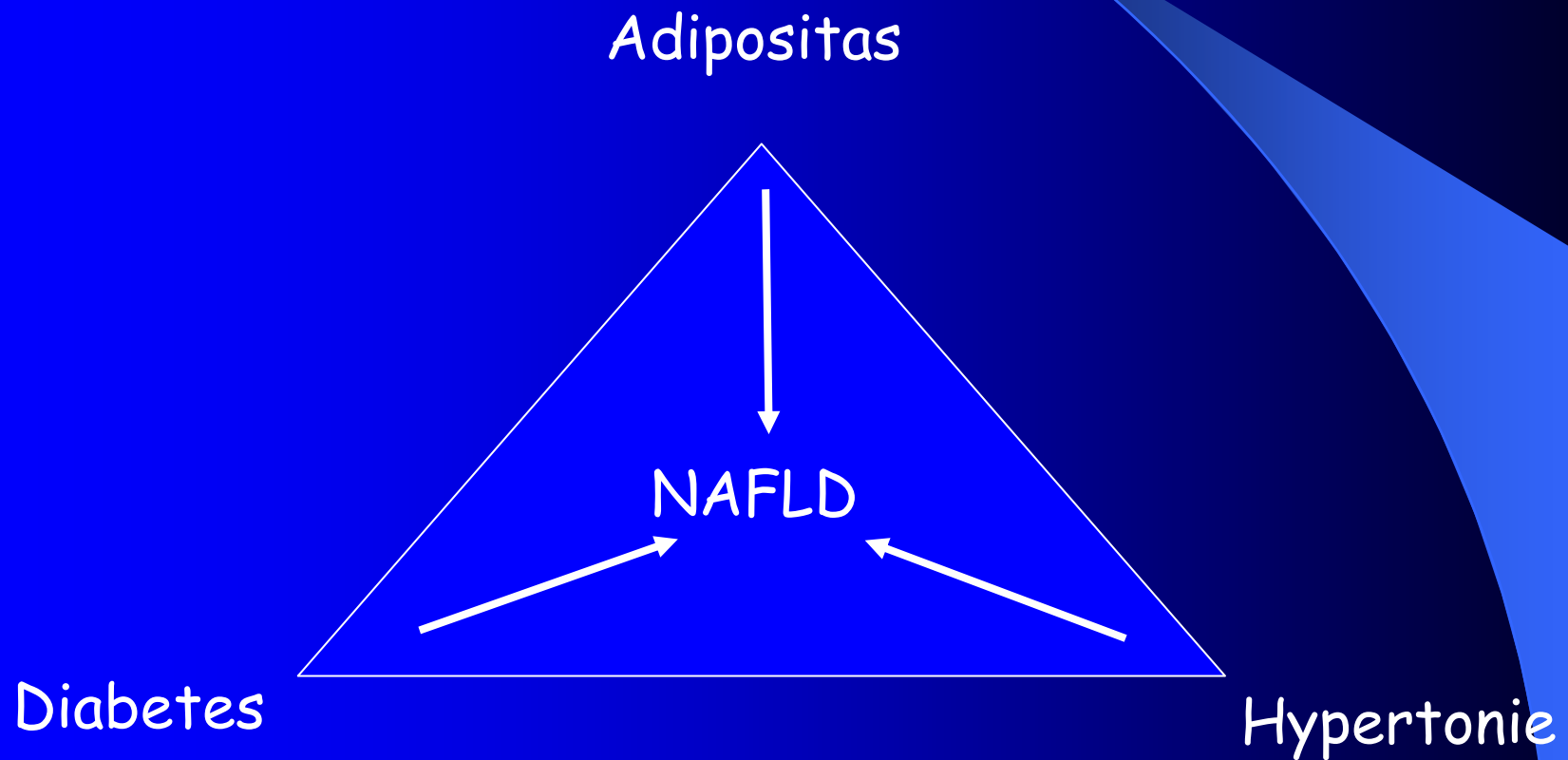
Nichtalkoholische Fettleber Erkrankung

Beziehung NAFLD vs. NASH

Kategorie	Pathologie	Klinischpatholog. Korrelation
Typ 1	Einfache Steatose	Nicht progredient
Typ 2	Steatose und lobuläre Entzündung	Gutartig Ø NASH
Typ 3	Steatose und lobuläre Entzündung Ballonierung der Hepatozyten	NASH ohne Fibrose ---> Zirrhose
Typ 4	Steatose, Ballonierung, Degeneration + Malloryhyalin und/oder Fibrose	NASH mit Fibrose ---> Zirrhose und Leberversagen

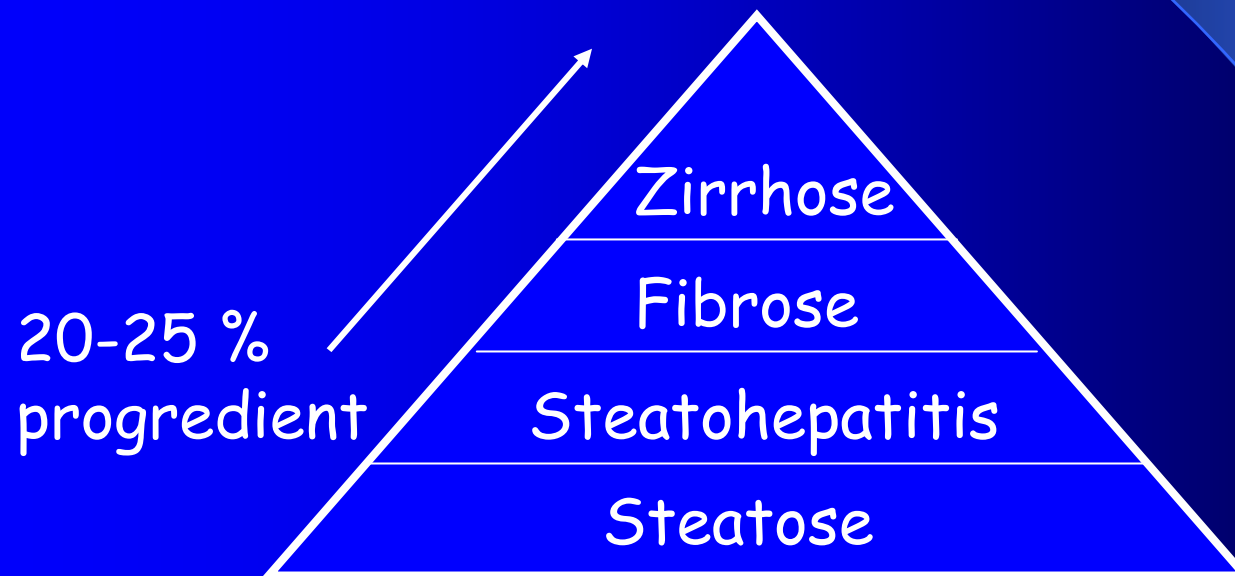
Ursache der Progression NAFLD → NASH unbekannt

Nichtalkoholische Fettleber Erkrankung Risikofaktoren



Nichtalkoholische Fettleber Erkrankung

Progression der NAFLD



Nichtalkoholische Fettleber Erkrankung Prävalenz in der Normalbevölkerung

NANHES III (USA 1988-1994, n= 5` 724 Erwachsene)

Ausschlusskriterien: Alkohol >2 Drinks/Tag, HBsAg pos,
Anti-HCV pos., erhöhte Transferrinsättigung, bekannter
Diabetes mellitus, Schwangerschaft

2,8 % ALT-Erhöhung → ~ nicht-alkoho.
Fettlebererkrankung

Nichtalkoholische Fettleber Erkrankung Pathophysiologie

Freie Fettsäuren
TNF α
Andere Peptide
Genetische Faktoren

Insulinresistenz

Andere Faktoren

Fettakumulation

Zelltod

Morpholog. Veränd
Mallory bodies

Entzündung

Fibrose / Cirrhose

Hepatology 2003 37: 1202-1219

Ursachen für sekundäre Steatohepatitis

- ✓ Alkohol (Aethylische Hepatitis)
- ✓ Medikamente (Tamoxifen, Amiodarone, Methotrexat)
- ✓ Kupferschaden (Morbus Wilson)
- ✓ Jejun-ilealer Bypass
- ✓ Massiver Gewichtsverlust anderer Art (Resektion; Bulimie)
- ✓ Hyperalimentation beim Erwachsenen (parenteral)
- ✓ Jejunale Divertikulose (bacterial overgrowth)

Nichtalkoholische Fettleber Erkrankung Eisenüberlastung

40 Patienten mit Ferritin[↑] 29 (72%) metab. und
biochem Abnormalitäten

18/26 (69%) Insulinresistenz

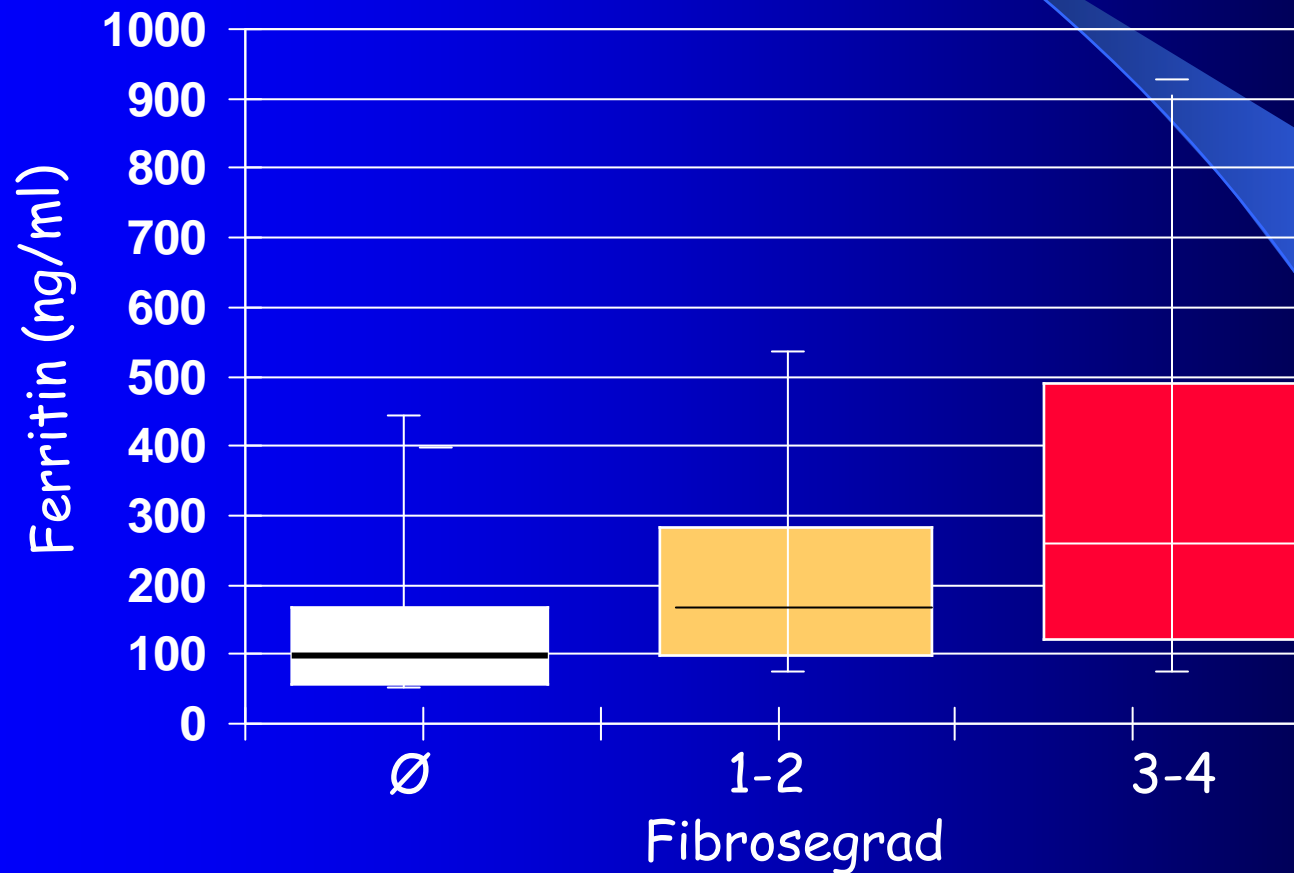
26/40 (65%) HFE-Gen Mutation (Kontrollen 33/128 (26%))

Alle erhöhte Lebereisenspeicher

31 Patienten (77%) Histologie vereinbar mit NASH

Schlussfolgerung: Ferritinerhöhung ist mit NASH assoziiert.
metabol. Syndrom, HFE-Mutation und Schweregrad der
Fibrose.

Ferritin und Fibrosegrad



Nichtalkoholische Fettleber Erkrankung Eisenüberlastung

- ✓ 263 Patienten mit NAFLD
- ✓ Prävalenz von Adipositas tief,
- ✓ Kein manifester Diabetes

↓
Serum-Fe 7,4%

↓
Leber-Fe 9%

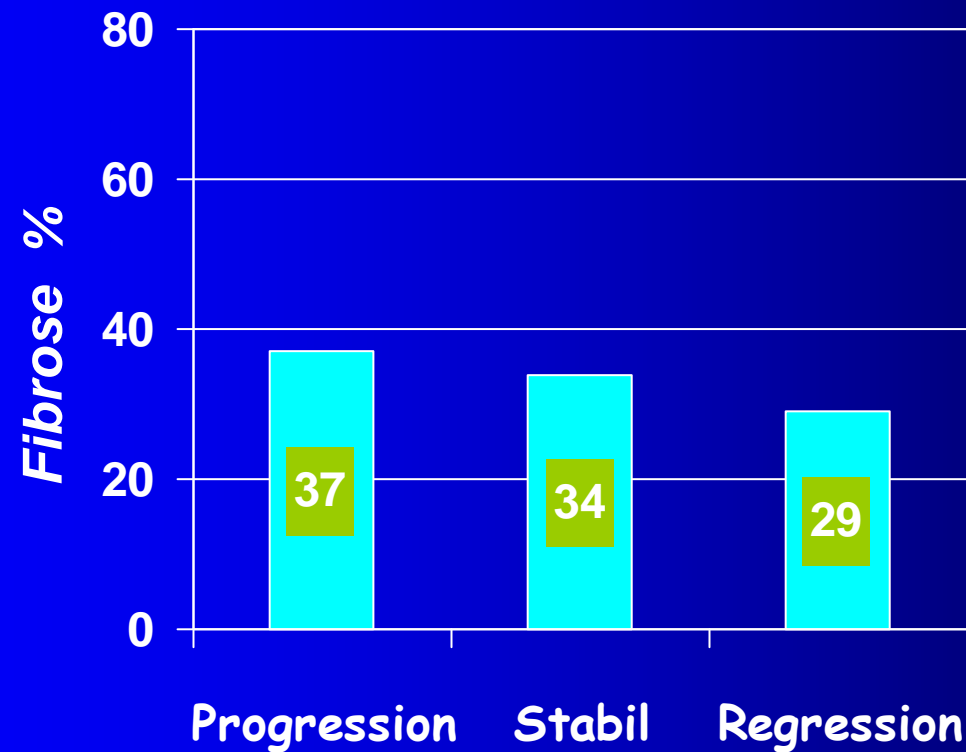
↓
Ferritin 21,1%
C282Y-Mutation=Normalbevölk.

Grad der Fibrose abhängig von **Ferritinspiegel und Insulinresistenz**

NAFLD

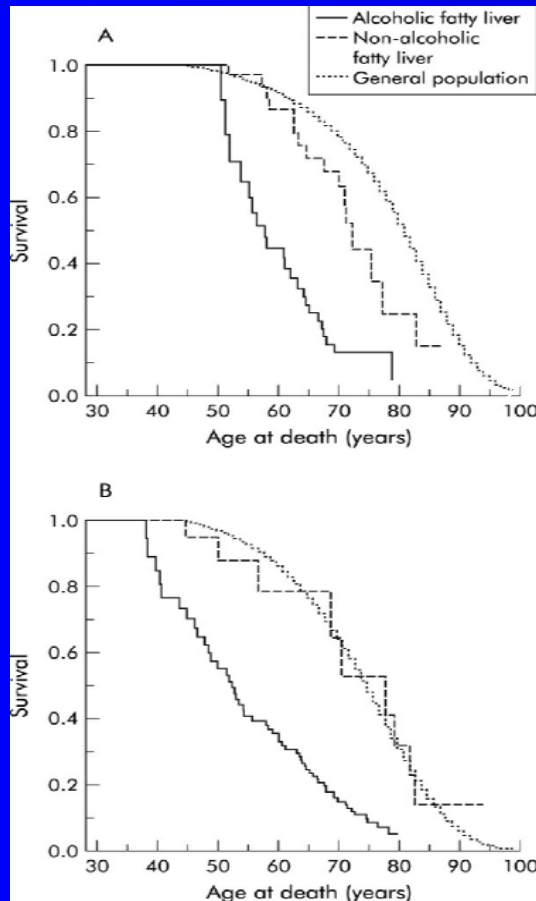
Natürlicher Verlauf

- ✓ 103 Patienten retrospektiv mit > 2 Biopsien
- ✓ Intervall zw. Biopsien $3,2 \pm 3,0$ Jahre (0,7-21,3)



Adams et al J Hepatol 2005; 42: 132-138

Ueberleben NAFLD, AFLD im Vergleich Allgemeinbevölkerung



Frauen

NAFLD n=109 (16,7J)

AFLD n=106 (9,2J)

Zirrhose 1 x

Zirrhose 22x

Mortalität=Normalbev. Mortalität erhöht

Männer

Dam-Larsen, S et al. Gut 2004;53:750-755

Therapie Nichtalkohol. Steatohepatitis (NASH)

Pioglitazone* (18 P. 30mg/d x 48 Wochen)

Histologie
Leberverfettung und
Hepatomegalie
Verbesserung

Insulinsensitivität
Glucose und freie FS
Verbesserung

UDCA vs Placebo 166 P. über 2 Jahre ohne Unterschied

*Actos^R

Hepatology 2004;39:188-196/770-778

Therapie

NAFLD und chronische Hepatitis C

Gewichtsabnahme (36 P. BMI 47 → 34kg/m²; 31 P. 10%)
(Magenband, 2. Biopsie nach 2 Jahren ¹⁾) (10 % und Sport über 15 Monate ²⁾)

hochsign.

Histologie ¹⁾

Lobuläre Verfettung,
Nekroinflammatorische- und
Fibrose - Verbesserung
NASH-P 23 → 4 Fälle
Fibrose-Score ≥ 2 18 → 3 Fälle

Transaminasen ²⁾

Insulinspiegel
Lebensqualität
Verbesserung

Dixon et al. Hepatology 2004; 39:1647-1654 ¹⁾
Hickman et al. GUT 2004;53:413-419 ²⁾

Take home

- **Prognose** der NAFLD/NASH ist gut
- **Gewichtsabnahme** bei adipösen P. mit NAFLD/NASH
 - prioritär bei **therapeutischen Massnahmen**
- Keine etablierte Therapie für NASH, **Glitazone** vielversprechend, aber kontrollierte Studien fehlen
- Je höher der **Ferritinspiegel**, je höher **Fibrosegrad**
 - gilt auch für **Insulinresistenz**

Nichtalkoholische Steatohepatitis

NASH

- Form einer metabolischen Lebererkrankung mit Verfettung und lobulärer Entzündung, Zelluntergang und Fibrose
- Zwischenstadium zw. NAFLD und kryptogener Zirrhose
- NAFLD und NASH sind normalerweise hepatische Manifestationen eines Insulinresistenzsyndromes; Faktoren die von NAFLD zu NASH führen ist unklar
- NASH führt in 20-25% zu Fibrose und Zirrhose, Leberversagen ist dann häufigste Todesursache
- Diagnose beruht auf der metabolischen Assoziation mit Adipositas, Insulinresistenz und Typ 2 Diabetes und nicht unbedingt als Ausschlussdiagnose
- Korrektur der Insulinresistenz und Lifestyle-Veränderung ist die logische Konsequenz