

Rationelle Diagnostik und Abklärung bei Lebererkrankungen

Köln 5. April 2014

Stefan Wirth

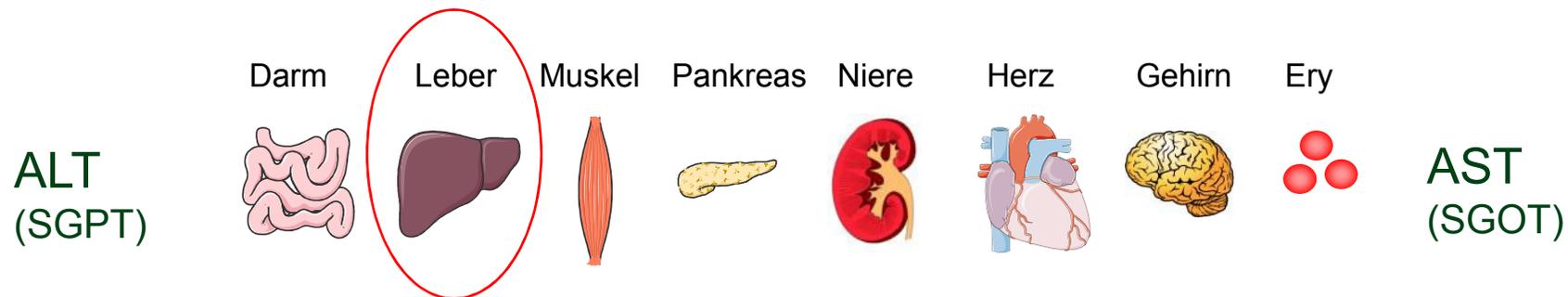
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
HELIOS Klinikum Wuppertal
Universität Witten/Herdecke

Erhöhte Transaminasen



Erste und wichtigste Frage:

- Welches Organ ist der Grund für die erhöhten Transaminasen ?



- **Hämolyse** (Retikulozyten, indirektes Bilirubin, Haptoglobin), **Muskelerkrankungen (CK)** und Herzerkrankungen ausschliessen
- Lebererkrankung durch andere leberspezifische Tests bestätigen

**Ausschluss zumindest überwiegend
durch Ultraschalluntersuchung:**

Gallensteine

Choledochuszyste

Caroli Syndrom

Tumore, Lymphknoten

Begleitende CED

An Makro-AST/ALT denken

- Polyethylenglykol Fällung im Labor anfordern
- Wiederfindungsrate $< 40\%$ macht Makroenzyme sehr wahrscheinlich
(z.B. SGOT 100 U/l vor und 25 U/l (= normal) nach PEG-Fällung: Wiederfindung 25%)

Infektionen (mit begleitender Hepatopathie)



Grundsätzlich sollte untersucht werden:

- Hepatitis A-E, EBV, CMV, Toxoplasmose

In besonderen Fällen (vor allem mit Fieber):

- Varizella zoster, Parvovirus-B19, Salmonellen, Adenovirus, Enterovirus, Rubella, Brucellose, Leptospirose, Q-Fieber, Amöbiasis, Echinococcus, Schistosomias, Malaria



- Stoffwechselerkrankungen
- Autoimmune Lebererkrankungen
- Endokrine Erkrankungen
- Genetische Erkrankungen
- Toxische Einflüsse
- Cholestasen

Autoimmune Lebererkrankungen



- Autoimmunhepatitis
- Autoimmuncholangitis
- Overlap Syndrome
- Primär sklerosierende Cholangitis

- Zöliakie
- Autoimmunes polyendokrines Syndrom



- **Steatosis hepatis (NAFLD)**
- ***Alpha-1-antitrypsin-Mangel***
- **Morbus Wilson**
- ***Zystische Fibrose***

- Tyrosinämie I
- Niemann-Pick Typ C
- Morbus Gaucher
- Zellweger Syndrom
- CDG Syndrom
- Hämochromatose
- Porphyrrie
- Glykogenosen



- **Alagille-Syndrom**
- **Hypothyreose**
- **Diabetes mellitus**
- **Turner Syndrom**
- **Kongenitale Leberfibrose**

SÄUGLING MIT ERHÖHTEN LEBERWERTEN UND KONJUGIERTEM BILIRUBIN (Cholestase)



Partielle Obstruktion

Komplette Obstruktion

- **Gallengangsatresie**
- Gallengangszyste

- Neonatale Hepatitis
- **Syndromatische Gallengangshypoplasie (Alagille-S.)**
- Nicht-syndromatische Formen
- Byler-Syndrom, PFIC, BRIC
- Gallensäuresynthesestörung

Metabolische Erkrankungen:

- **α 1-ATD, CF**, HFI
- Galaktosämie, Tyrosinämie
- Peroxisomale Erkrankungen (z.B. Zellweger-Syndrom)
- Mitochondriale Erkrankungen
- Mukopolysaccharidosen
- Neonatale Hämochromatose
- Niemann-Pick-Typ C
- Wolman-Erkrankung
- CDG-Syndrom
- Citrin-Mangel

Ohne oder variable Obstruktion

- Infektionen: bakteriell, Protozoen, viral
- Chromosomenstörungen
- Hypothyreoidismus
- Hypopituitarismus
- Hypoadrenalismus
- Parenterale Ernährung
- Medikamente
- Leberfibrose
- Caroli-Syndrom
- Vaskuläre Läsionen
- Neonatale Hepatitis
- Autoimmunhepatitis

Meist ältere Kinder mit erhöhten Leberwerten mit überwiegend normalem Bilirubin



- Entzündliche Lebererkrankungen (akute Erkrankung oft mit Bilirubinerhöhung):
 - **Viral: Hepatitis A-E, EBV, CMV, Coxsackie B, HSV 1 und 2, Adeno-, Echoviren, Mumps, Masern, Salmonellen**
 - Bakteriell: Mykoplasmen, E. coli, Listerien, Leptospiren
 - Parasitär: Lamblien, Pilze, Würmer, Malaria, Amöben
- **Autoimmunhepatitis Typ 1 und 2, PSC**
- Metabolische Erkrankungen:
 - **Steatosis hepatis (NAFLD, NASH)**
 - **M. Wilson**
 - Glykogenosen
 - Mitochondropathien
- Begleitreaktion bei Malabsorption (z. B. Zöliakie)

- Gallengangsatresie
- Alpha-1-Antitrypsinmangel
- Autoimmune Lebererkrankungen
- Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
- Morbus Wilson
- Chronische Virushepatitiden
- Alagille-Syndrom

Gallengangsatresie



- **Inzidenz 1:12000 - 1:15000**
- **Unbekannte Ätiologie (obliterierender Prozess, Reoviren)**
- **Überleben ohne Therapie 10 - 24 Monate**
- **Ikterus prolongatus (Verdinikterus), entfärbte Stühle**
- **Leber- (und Milz)vergrößerung**
- **Diagnose so schnell wie möglich (absolut zeitkritisch)**
- **Operation nach Kasai: Hepatoportoenterostomie**
- **Langzeitüberlebensrate ohne Transplantation 25 - 40%**

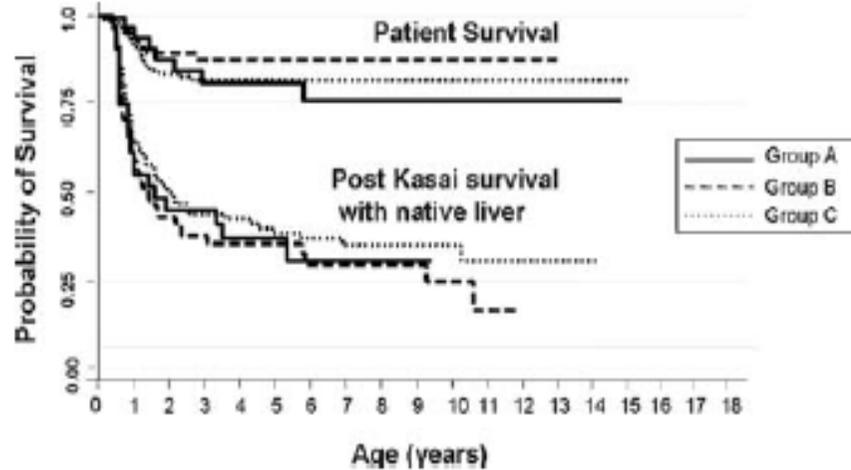
Gallengangsatresie

- Diagnostik und Prognose -



- **Labor: direkte Bilirubinerhöhung**
- **Sonographie (Kontraktion der Gallenblase)**
- **Lebersequenzszintigraphie (Hepato-Bida): keine oder unsichere Nukleidausscheidung**
- **Leberbiopsie (kann in der Frühphase nicht ausreichend interpretierbar sein)**
- **ERCP an einigen Zentren**
- **Im Zweifelsfall: intraoperative Cholangiographie**

Wer soll Kasai-Operationen durchführen? Nur große Zentren?



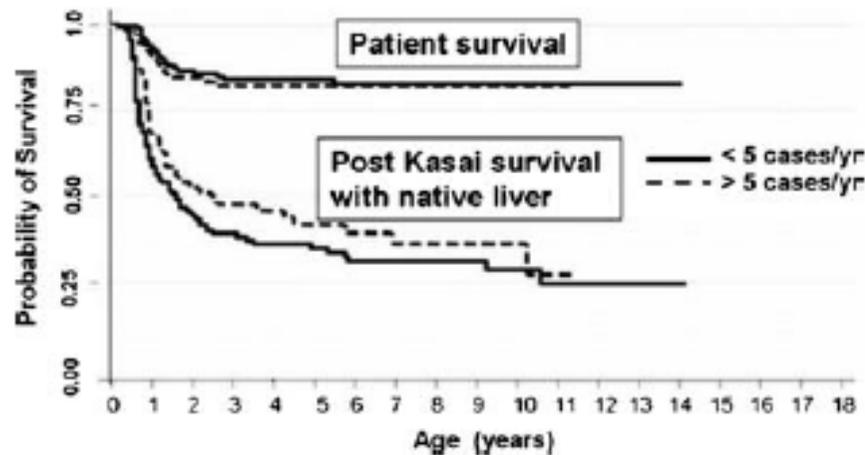
A < 1, B 1-3, C > 3 Fälle pro Jahr

Gallengangatresie:

So früh wie möglich operieren

Direktes Bilirubin „screenen“

Möglichst großes Zentrum mit vielen Kasai-Operationen ?



- Gallengangsatresie
- **Alpha-1-Antitrypsinmangel**
- Autoimmune Lebererkrankungen
- Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
- Morbus Wilson
- Chronische Virushepatitiden
- Alagille-Syndrom

Alpha-1 Antitrypsinmangel



- Cholestase oder andere klinisch relevante Lebererkrankung in 10 -20% des PI ZZ-Typs
- Autosomal rezessiv vererbte Erkrankung (1:2000)
- Reduktion der alpha-1-Antitrypsin-Konzentrationen im Serum auf 10 - 20% der Normalwerte
- 50% erhöhte Leberwerte über lange Zeit
- Variable Prognose: Leberzirrhose möglich, aber relativ selten
- Lungenemphysem frühestens im 3. Lebensjahrzehnt, auf Rauchen unbedingt verzichten
- Frühe Lebertransplantation in Einzelfällen erforderlich



- Gallengangsatresie
- Alpha-1-Antitrypsinmangel
- **Autoimmune Lebererkrankungen**
- Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
- Morbus Wilson
- Chronische Virushepatitiden
- Alagille-Syndrom



- Autoimmunhepatitis

Autoimmun sklerosierende Cholangitis (ASC)
(Overlap-Syndrom)

(*De novo* Autoimmunhepatitis)

- Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)



Zwei Patientenbeispiele

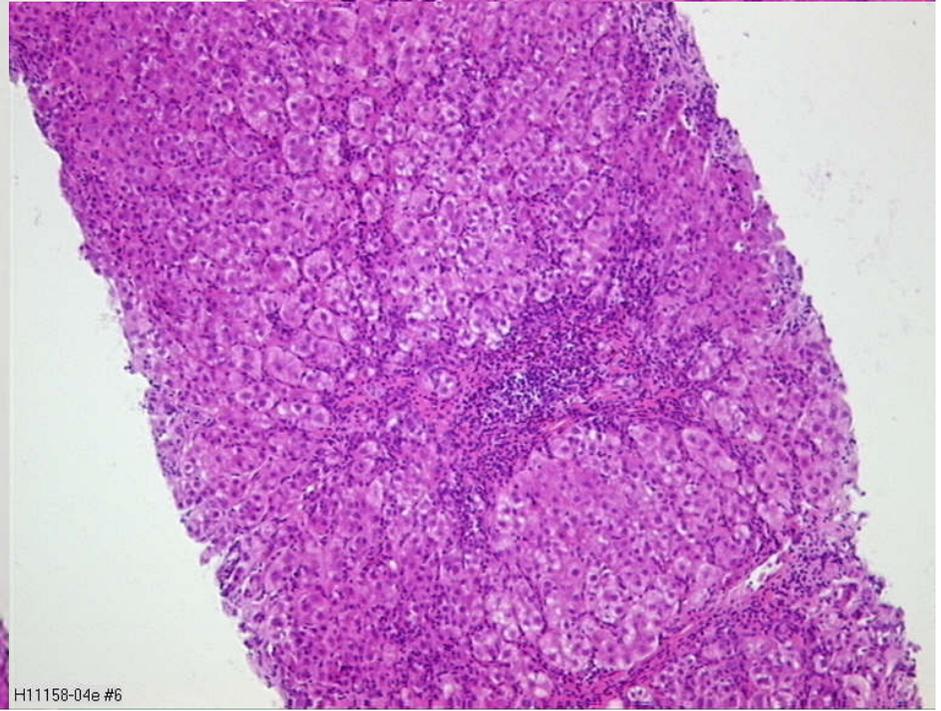
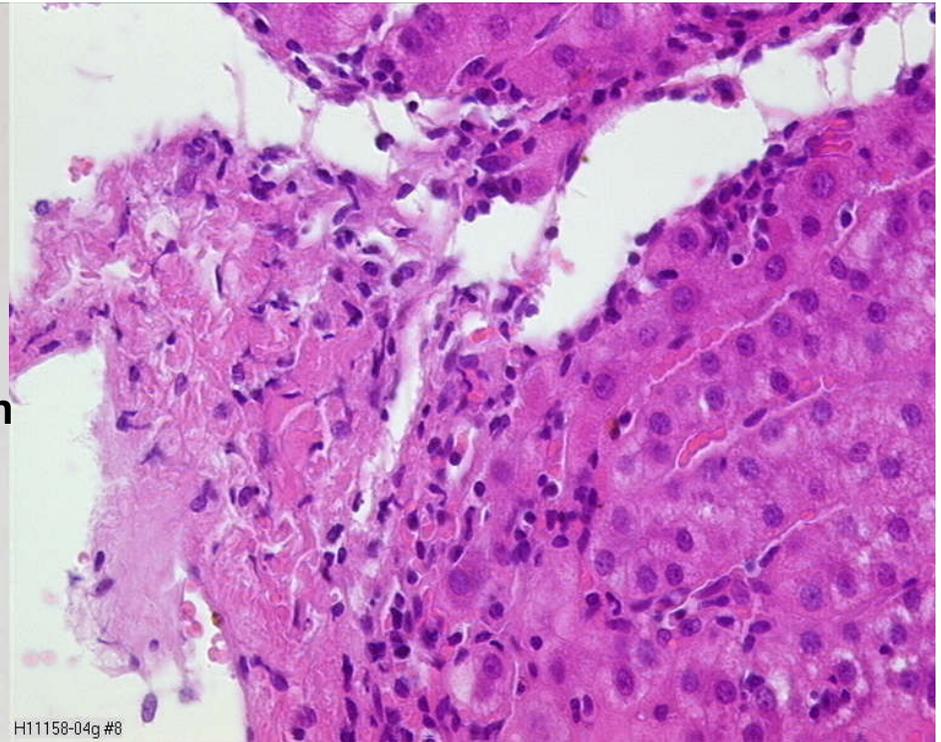
- **16 Jahre weiblich**, durch Konjunktivalikterus aufgefallen, keine wesentlichen Krankheitszeichen
- Leber ca. 3 cm u. RB, Milz 1-2 cm u. RB tastbar
- Sonographisch leichte Hepato-Splenomegalie mit geringer Echogenitätssteigerung der Leber, Flüsse im Portalvenensystem grenzwertig
- SGOT/SGPT: 120/160 U/l, gamma-GT 150 U/l, Bilirubin 1,6 mg%, Quick 49%, ChE 5800 U/l, gamma-Globuline 38 mg/dl, GE 86 g/l, IgG 5100 mg/dl, ANA 1:320, SMA 1:80, SLA und LKM1 neg.
- **15 Jahre männlich**, durch etwas Müdigkeit und Appetitarmut aufgefallen, keine wesentlichen Krankheitszeichen
- Leber nicht vergrößert, Milz am RB tastbar
- Sonographisch leichte Hepato-Splenomegalie mit geringer Echogenitätssteigerung der Leber, Flüsse im Portalvenensystem grenzwertig
- SGOT/SGPT: 1800/2200 U/l, gamma-GT 150 U/l, Bilirubin 1,6 mg%, Quick 75%, ChE 5800 U/l, gamma-Globuline 38 mg/dl, GE 86 g/l, IgG 5100 mg/dl, ANA, SMA, SLA und LKM1 alle wiederholt neg.

**Erhebliches
entzündliches
Infiltrat im
Portalfeld;
signifikante
Fibrose, bereits
mit Umbauzeichen
im Sinne einer
Zirrhose**

Leberbiopsie

H11158-04g #8

H11158-04e #6



Autoantikörper bei Autoimmunen Lebererkrankungen



- ANA: antinukleäre Antikörper
- SMA: Antikörper gegen glatte Muskulatur (smooth muscle antibodies, anti-Aktin)
- SLA/anti-LP: Antikörper gegen “soluble liver antigen” , “Leber-Pankreas” (Cytochrom P4502D6)
- LKM1: Antikörper gegen Leber- und Nierenmikrosomen
- LC1: Antikörper gegen Leberzytosol (in der Regel mit LKM1-Ak, Zielantigen: Formiminotransferase Cyclodeaminase (FTCD))
- (p)ANCA: perinukleäre anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper
- (AMA: antimitochondriale Antikörper)

AUTOIMMUNHEPATITIS

-Klassifikation-



	ANA	SMA	SLA	LKM1/LC1
Typ 1 (ANA +)	+	(+)		
SMA +		+		
SLA +		(+)	+	
Typ 2 (LKM1/LC1 +)				+

- Labor: BSG, Leberfunktionsproben, IgG, γ -Globuline, Cholestasezeichen incl. Gallensäuren, *Autoantikörper*, (HLA-Typisierung)
- Leberhistologie
- *Ausschluss von*
 - Infektionen mit hepatotropen Viren (Hepatitis A-E, EBV, CMV, Herpes)
 - α 1-Antitrypsin-Mangel
 - Morbus Wilson
 - (Ggf. CF, toxische Leberschädigung)
 - Zöliakie

Vereinfachter AIH-Diagnose-Score

- für Kinder und Jugendliche nicht zuverlässig validiert –

Yeoman et al, Hepatology 2009;50:538-545



- ANA oder SMA + (>1:40) +1
- ANA oder SMA + (>1:80) +2
- LKM + (>1:40) +2
- SLA + +2
- IgG erhöht +1
- IgG über 1,1 x Normal +2
- Keine virale Hepatitis +2
- Histologie kompatibel +1
- Histologie typisch +2

AIH wahrscheinlich > 6, sicher > 7 Punkte
Positiver prädiktiver Wert 97 - 100%

AIH - Therapie



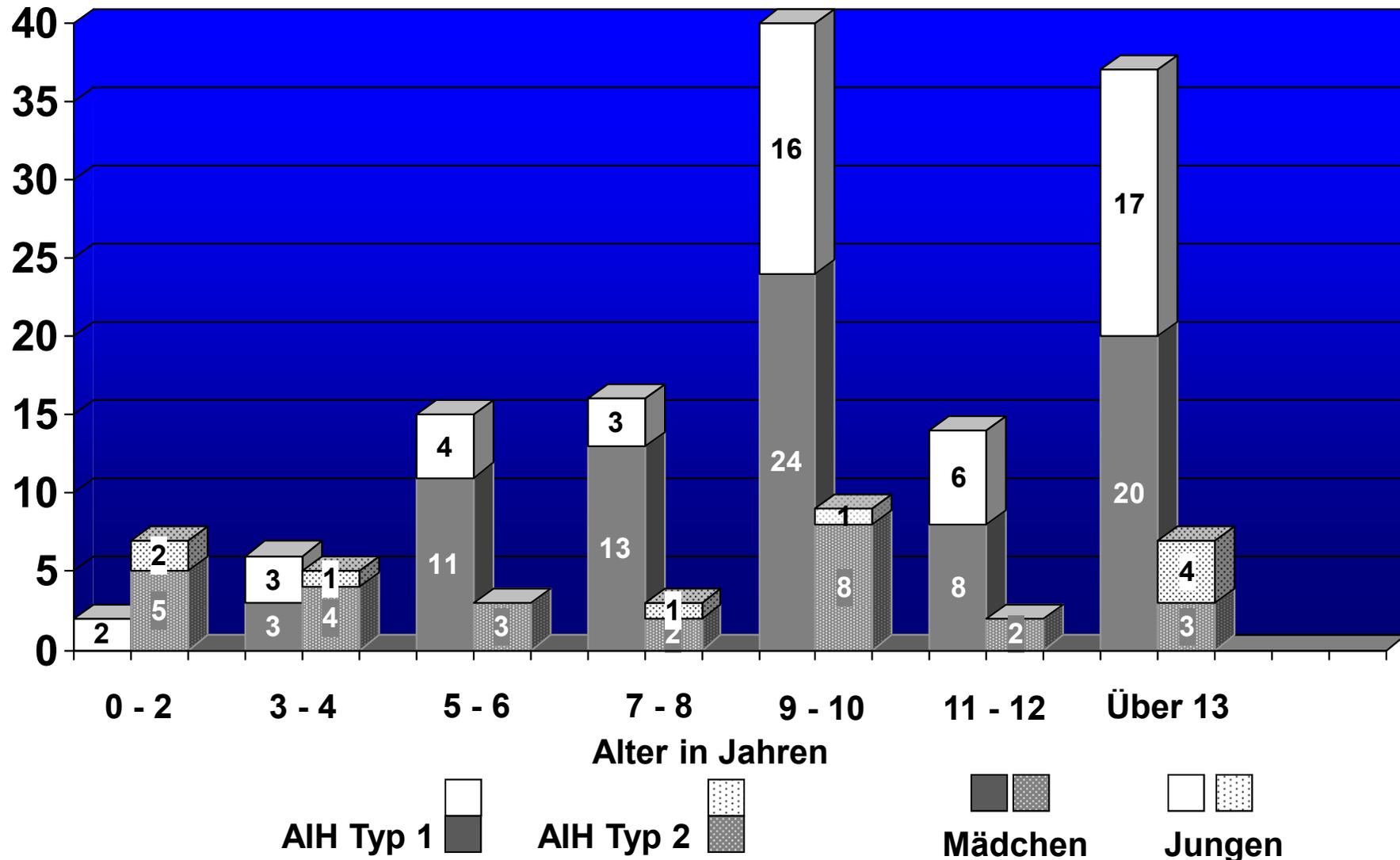
- Keine 'Alternative Therapie' mit belegter Wirksamkeit
- Behandlungsbeginn sofort nach Diagnosestellung
- Monotherapie mit Steroid möglich (2 mg/kg x d, bei Remission Erhaltungsdosis < 0,25 mg/kg x d), aber
- *Kombination Steroid mit Azathioprin* (1,5-2-3 mg/kg x d) zu empfehlen (spätestens nach 2-3 Monaten, wenn Normalisierung der Transaminasen ausbleibt)
- *Neu*: Initialbehandlung mit Budesonid in Kombination mit Azathioprin beachtenswert (?)
- Bei Nichtansprechen (10-15%) Ciclosporin A oder Tacrolimus, King's College: Versuch mit MMF vor Ciclosporin
- Therapie mindestens 3-5 Jahre, auf unerwünschte Wirkungen achten; Absetzversuch evtl. möglich, wenn Transaminasen über ein Jahr normal, Cave: Rezidiv

Altersverteilung



Typ1 weibl./männl.: 1,5/1

Typ 2 weibl./männl.: 3,0/1



Histologischer Befund bei Diagnose



- Biopsate von 150 Kindern
- Aktive Hepatitis mit ausgeprägter lymphoplasma-zellulärer portaler Infiltration und signifikanter Fibrose bei 124 (82,7%) Patienten
- Zirrhose bei 54 (36%) Patienten
- Fibrose bei 93 (62%) Kindern
- Zirrhose in 42,5% bei Typ 1 und in 19,4% bei Typ 2
- Zwischen dem Auftreten von Zirrhosen und dem Typ besteht eine signifikante Abhängigkeit ($p=0,047$): Typ1-Kinder haben häufiger eine Zirrhose als Typ 2-Kinder

- Fünf - Jahresüberlebensrate unter immunsuppressiver Therapie >90%
- Übergang in Leberzirrhose auch unter Behandlung möglich, Komplikationen der portalen Hypertension
- In Einzelfällen Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms
- Lebertransplantation im späten Jugend/Erwachsenenalter eventuell notwendig, King's College: 10% nach 10-15 Jahren (Cave: Rezidiv in ca. 60%)
- Beobachtung und Dokumentation der Verläufe erforderlich

- Gleiche Prävalenz wie AIH
- 25% ohne histologische Einbeziehung der intrahepatischen Gallengänge
- Diagnose nur mittels Cholangiographie
- Nachweis von ANA und/oder SMA
- CED bei 45% der Kinder mit ASC, 20% der Patienten mit AIH
- 90% stark erhöhtes IgG
- Immunsuppression plus Ursodesoxycholsäure

Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)



- Progrediente Erkrankung der intra- und extrahepatischen Gallenwege mit Entzündung und obliterierender Fibrose unklarer Genese
- Assoziation mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen: 70-80% haben CU (USA); 2-7,5% der Patienten mit UC und 1,4-3,4% mit M. Crohn bekommen PSC
- Serologisch meistens pANCA positiv
- Langzeitkomplikationen: Progression, Strikturen, Cholangiocarcinom

Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)



„small duct“ (5-15%) versus
„large duct“ PSC

Therapie

Ursodesoxycholsäure-Dauertherapie (20 – (25) mg/kg x Tag), im Regelfall keine Immunsuppression (oft aber in Kombination mit Therapie der CED)

Innovativ/experimentell: Metronidazol,
Minocyclin, Docosahexansäure (DHA),
Biologicals

Ballon-Dilatation, (Stents)

- Gallengangsatresie
- Alpha-1-Antitrypsinmangel
- Autoimmune Lebererkrankungen
- **Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung**
- Morbus Wilson
- Chronische Virushepatitiden
- Alagille-Syndrom





Acanthosis nigricans

Nicht-Alkoholische Fettleber (NAFLD) - Epidemiologie -



- Prävalenz in der Literatur weit streuend, ca. 3% aller Kinder und Jugendlichen, für BRD 10 – 15% der adipösen Jugendlichen realistisch
- Leberzirrhoseanteil wahrscheinlich 1 - 3%
- Konservative Rechnung: Bei 10% Adipösen der Altersgruppe 10 – 15 Jahre in Deutschland (ca. 500.000) weitere 10% NAFLD: ca. 50 000, davon 500 - 1500 mit Zirrhose
- Vorwiegendes Diagnosealter: 11,5 – 13,5 Jahre
- Jungen : Mädchen bis zu 2:1
- Bei Erwachsenen wird in bis zu 40% ein progressiver Verlauf erwartet
- Deutsche Erwachsene: 60% BMI > 25, 20% BMI >30



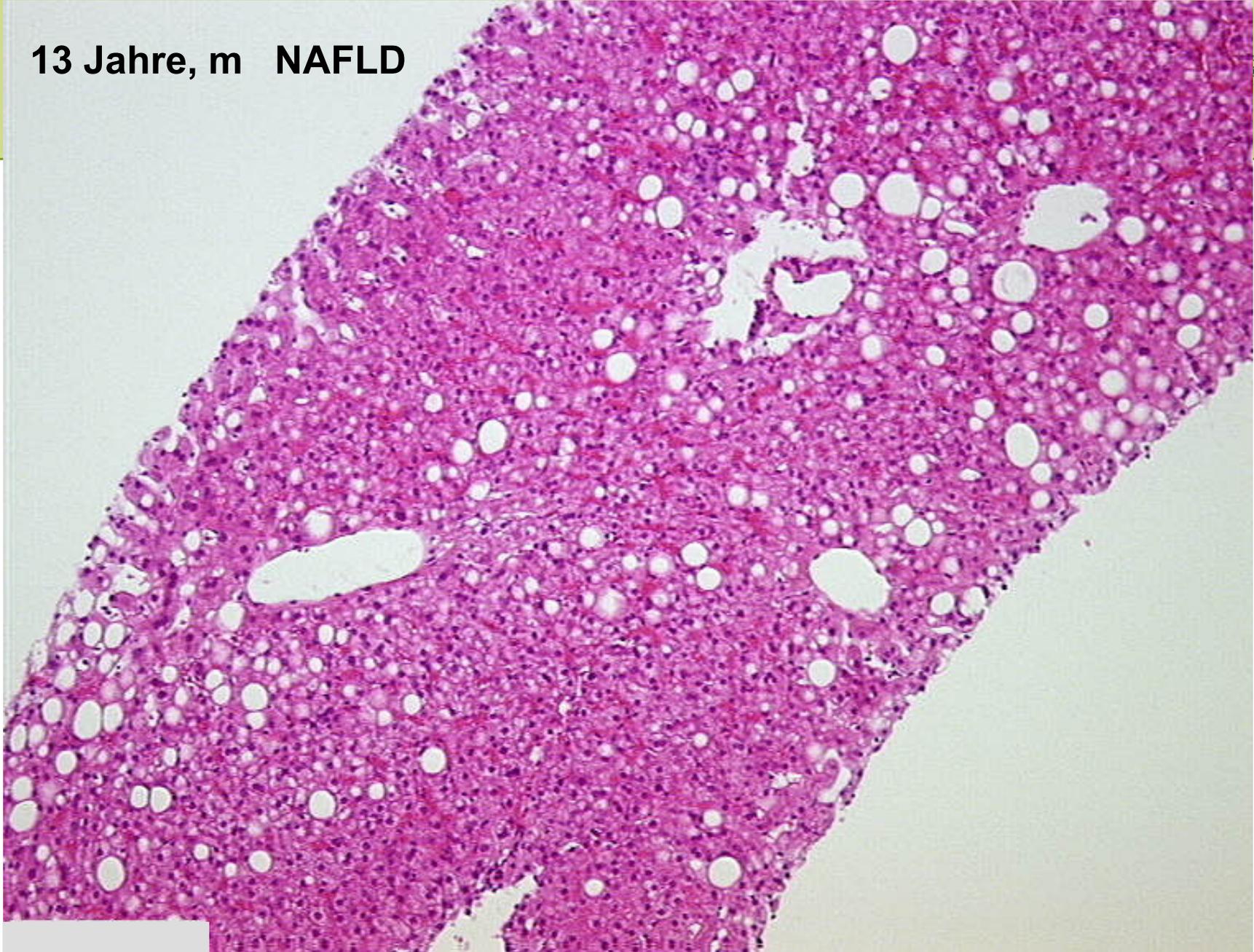
Papandreou et al. Clin Nutr 2007; 26:409-415

Country	Total overweight ^a and obese children	Fatty liver definition	Ref.
Italy	268	44% ^b	7
Italy	375	38.7% ^c	8
Italy	288	10% ^b	9
Italy	72	53% and 25% ^{b,c}	10
Italy	175	55% and 15% ^{b,c}	11
China	84	77% and 24% ^{b,c}	13
China	123	80% and 44% ^{b,c}	14
China	113	55.7% ^b	15
Japan	310	25% ^b	16
Japan	299	12% ^b	17
Japan	228	24.2% ^b	18
USA	181	8% ^b	19
USA	127	23% ^b	20
USA	315	16% ^b	3
USA	320	81% ^d	4
Mexico	80	42% ^b	21
Greece	43	41.8% ^c	12

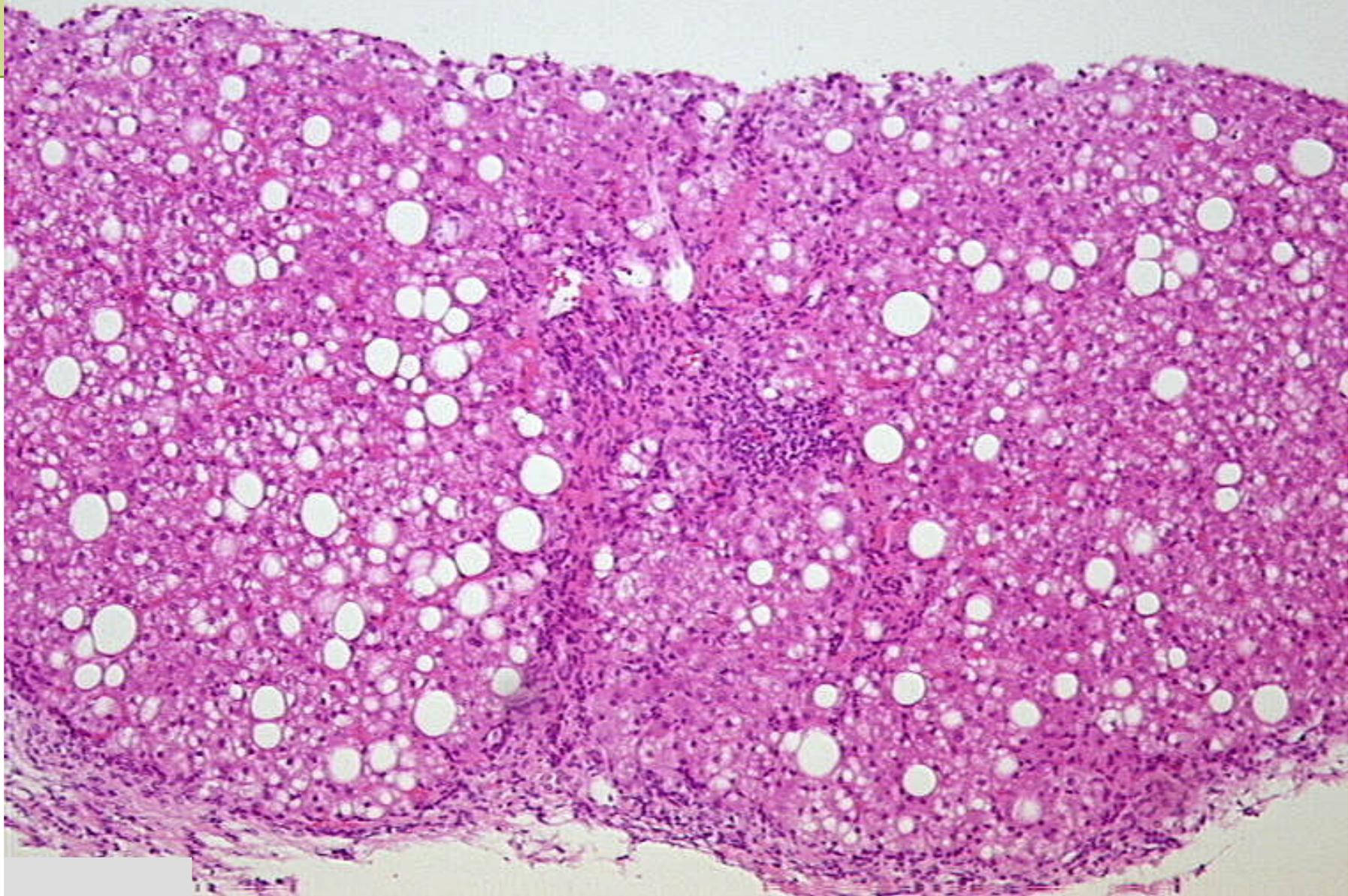
Prävalenz der NAFLD/NASH bei übergewichtigen und adipösen Kindern: 8 – 80%

Bei unselektierten Patienten wahrscheinlich 10 – 15%

13 Jahre, m NAFLD



11 Jahre, w NASH mit Umbau



Therapiemöglichkeiten

Was ist effektiv?



- Gewichtsreduktion (“lifestyle intervention”)

Multidisziplinärer Ansatz, eventuell stationäre Rehabilitation als Anstoss, enge Einbindung der Eltern, eventuell psychologische Dauerbetreuung der Familie
- Steigerung der sportlichen Aktivitäten
- Medikamentöse Therapie
- Diskussion operativer Massnahmen (bariatrische Chirurgie) in bedrohlichen Fällen

„Lifestyle-Intervention“ bei chinesischen Kindern über 4 Wochen

(Wang et al, World J Gastroenterol 2008; 14:1598)



Index	Group	Before intervention	After intervention	<i>t</i> value	<i>P</i> value
BMI	Group1	29.81 ± 2.41	29.83 ± 2.32	-0.339	0.736
	Group2	29.61 ± 1.48	27.18 ± 1.83	12.892	0
	Group3	29.37 ± 3.11	27.92 ± 3.29	8.034	0
ZBMI	Group1	3.53 ± 1.17	3.55 ± 1.16	-1.765	0.086
	Group2	3.02 ± 0.39	2.15 ± 0.64	16.356	0
	Group3	3.44 ± 1.57	2.57 ± 1.57	9.438	0
ALT	Group1	144.77 ± 26.73	144.82 ± 25.51	-0.076	0.94
	Group2	152.26 ± 49.30	63.68 ± 23.38	9.654	0
	Group3	139.97 ± 19.82	73.28 ± 10.11	13.219	0

Aber ?



- **Labor:**

- Cu im Serum: 40 µg/dl
- Coeruloplasmin: < 0,15 g/l (erniedrigt)
- Cu im Urin: 160 µg/24 h, nach Penicillaminbelastung 1480 µg/24 h

- **Lebergewebe:**

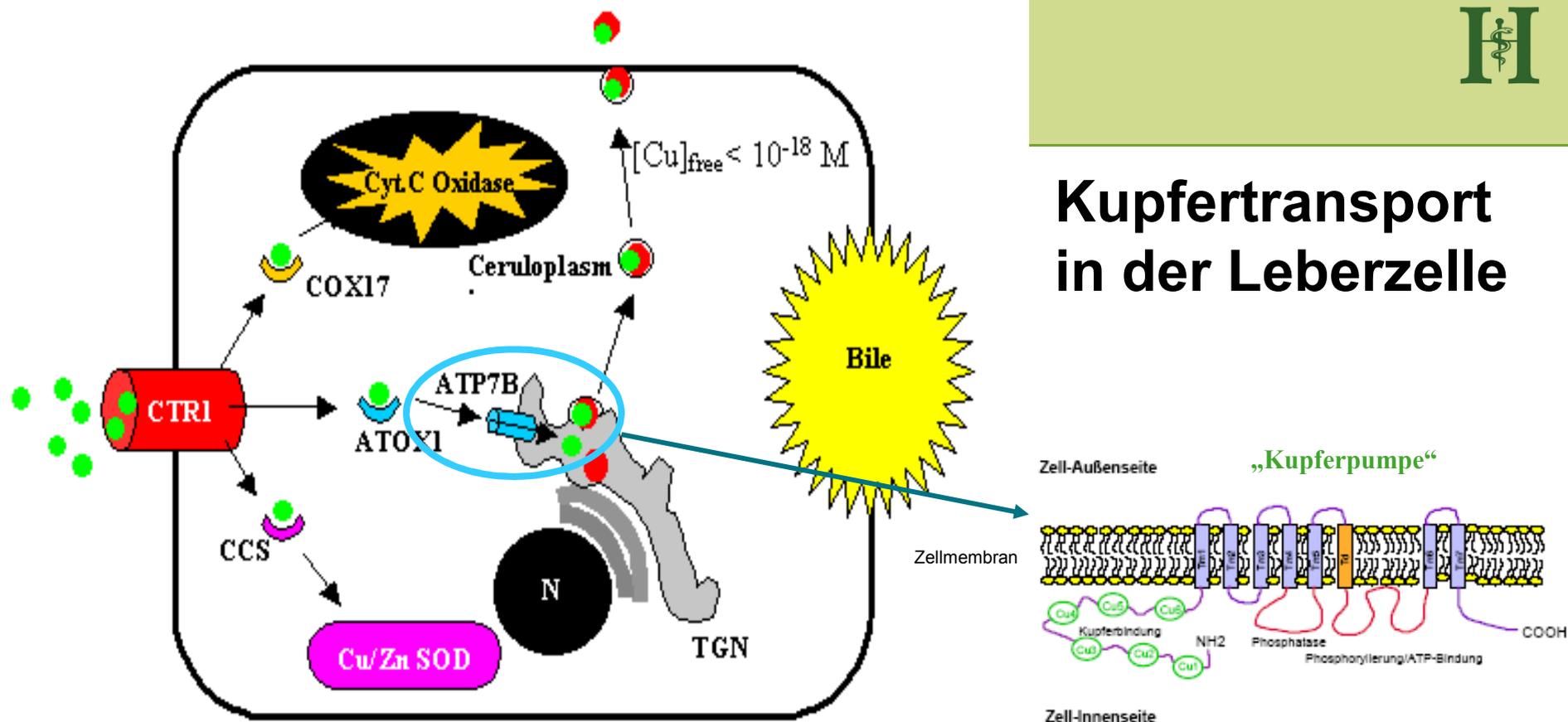
Cu 750 µg/g Trockengewicht (normal bis 50, sicher pathologisch >250)

- Gallengangsatresie
- Alpha-1-Antitrypsinmangel
- Autoimmune Lebererkrankungen
- Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
- **Morbus Wilson**
- Chronische Virushepatitiden
- Alagille-Syndrom



- Erkrankungsrate 1:30 000, Gendefekt auf Chromosom 13 1:180, über 100 Mutationen
- Kupferablagerungen in der Leber und später im ZNS (auch Knochen, Niere, Herz)
- Mangelnde Kupferausscheidung über die Galle
- Erkrankung ab 5. Lebensjahr, selten früher
- Geringe oder fehlende Krankheitszeichen
- ***Leberbiopsie: Fetteinlagerung ist ein Frühzeichen***
- Undiagnostiziert Gefahr des Leberversagens, der Leberzirrhose und neurologischer Defizite
- Im Zweifelsfall so lange mit M. Wilson rechnen, bis definitiv ausgeschlossen

Kupfertransport in der Leberzelle



Aufnahme von Cu^+ (grün) über Transporter (CTR1), Weitertransport Chaperone: über Cox17 Einbau in die Cytochrom C-Oxydase, über CCS Einbau in die Cu/Zn-Superoxyd-Dismutase,
 ➤ Über Atox1 Transport zum Wilson-Protein

Membranständige, Cu-transportierende ATPase des trans-Golgi-Netzwerk (TGN): Einbau von Cu in Coeruloplasmin, Exkretion über Exozytose ins Blut

MORBUS WILSON

- Diagnostik und Therapie -



- **Labor:**

- Cu im Serum: meist erniedrigt, kann aber auch normal oder erhöht sein, Hämolysezeichen?
- Coeruloplasmin: < 0,2 g/l, kann normal sein
- Cu im Urin: > 160 µg/24 h (65%), nach Penicillaminbelastung > 400 µg/24 h

- **Lebergewebe:** Cu > 250 µg/g Trockengewicht

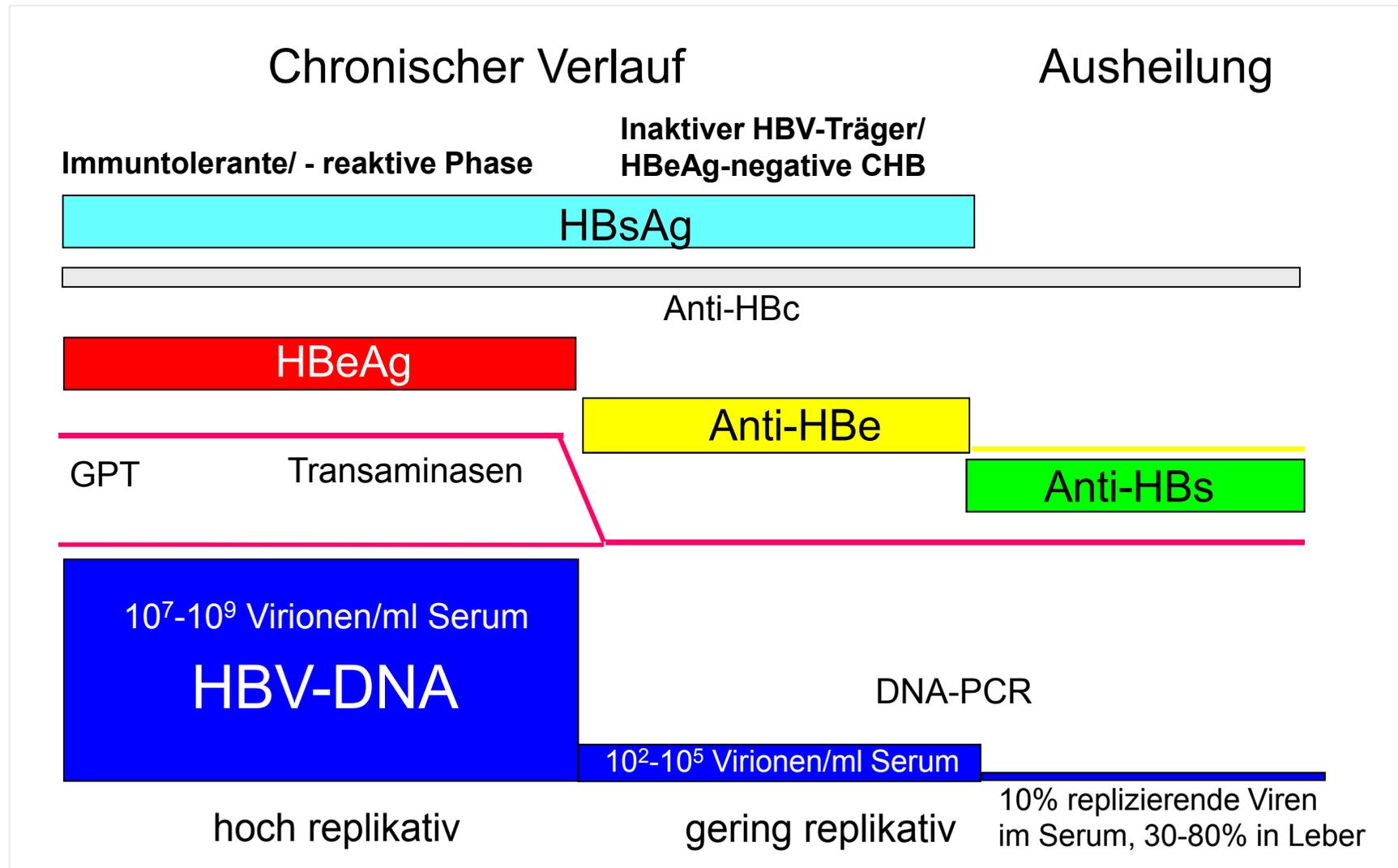
- Radiokupfertest

- **Therapie:**

Penicillamin, Trientin, Zink (Ausscheidungssteigerung über Niere, Cu-Resorptionsreduktion),
Supplementation von Vitamin B6, Lebertransplantation bei Leberversagen

- Gallengangsatresie
- Alpha-1-Antitrypsinmangel
- Autoimmune Lebererkrankungen
- Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
- Morbus Wilson
- **Chronische Virushepatitiden**
- Alagille-Syndrom

Drei Phasen der Hepatitis B



CHRONISCHE HEPATITIS B

- Spontanverlauf -



Kinder und Jugendliche

- Serokonversion zu anti-HBs < 0,3% / Jahr
- Serokonversion zu anti-HBe
 - postpartale Infektion 8-10% / Jahr
 - **vertikale Transmission** 2,5% / Jahr
- Leberzirrhoserisiko (bis ca. 20 Jahre) 3 -10%

Erwachsene

- HBeAg-positiv: Progression zur Zirrhose 2 – 5,5%/Jahr, kumulative 5-Jahresinzidenz 8 – 20%; Dekompensationsrate ca. 3%/Jahr, HCC-Inzidenz 0,4%/Jahr

Therapiemöglichkeiten bei chronischer Hepatitis B

Ziel: Serokonversion zu anti-HBe und Erhaltung



Immunstimulation

Interferon- α
Peg-Interferon- α

Antiviral
T-Zell-Stimulation
Antiproliferativ
Antifibrotisch

Häufige Nebenwirkungen
Serokonversionsrate 25-35%

Replikationsmindernd

Nukleosid/Nukleotidanaloga

Lamivudin
Adefovir
Telbivudin
Entecavir
Tenofovir

} für Erwachsene
und Kinder (U.S.A.)
zugelassen
(ab 16 Jahre)
(ab 12 Jahre)

Antiviral

Selten Nebenwirkungen
Serokonversionsrate 15-25%
Resistenzentwicklung

Chronische Hepatitis C bei Kindern

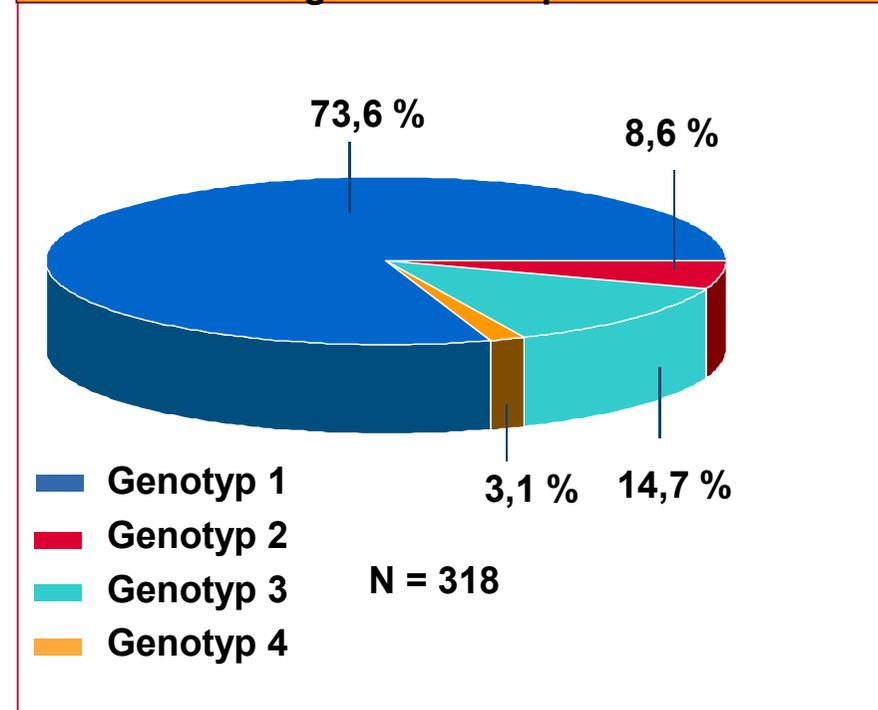


Diagnose

- Transaminasen
- Anti-HCV
- **HCV-RNA (quantitativ)**
- **Genotypisierung**
- (Histologie nur im Rahmen von Studien)

- **Heute fast ausschließlich vertikale Transmission (2 - 6 %)**

Verteilung der Genotypen bei Kindern in den großen Therapiestudien



PEG-IFN- α 2b (PegIntron®) und Ribavirin (Rebetol®) (15 mg/kg x Tag)
 PEG-IFN-a2a (Pegasys®) und Ribavirin (Rebetol®) (15 mg/kg x Tag)



SVR

* Wirth S et al, J Hepatol 2010, ** Sokal E et al, J Hepatol 2010, #Schwarz et al, Gastroenterology 2011

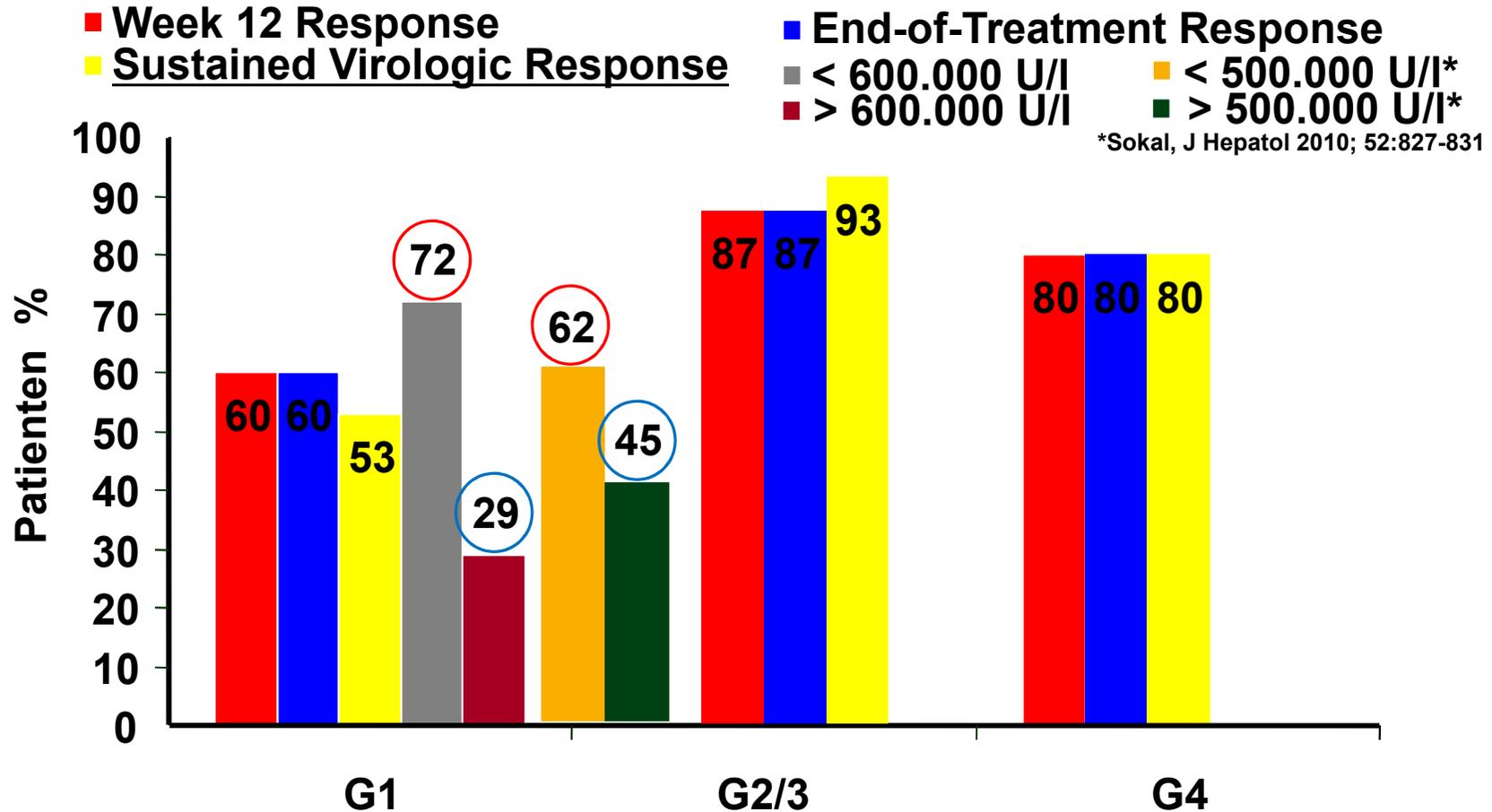
	Wirth 2005	Jara 2008	Wirth 2010*	Total	Schwarz# 2011	Sokal 2010**	Total Alle Studien
Dosierung	1,5 µg/kgxWo	1,0 µg/kgxWo	60 µg/m ² xWo		180 µg/1,73 m ² /Wo	100 µg/m ²	
Total	36/61 (59%)	15/30 (50%)	70/107 (65,4%)	121/198 (61,1%)	29/55 (53%)	43/65 (66,1%)	193/318 (60.7%)
Genotyp							
1	22/46 (48%)	12/26 (46%)	38/72 (53%)	72/144 (50%)	21/45 (47%)	27/47 (59%)	120/236 (51%)
2/3	13/13 (100%)	3/3 (100%)	28/30 (93%)	44/46 (96%)	8/10 (80%)	16/17 (94%)	68/73 (93%)
4	1/2	0/1	4/5 (80%)	5/8 (62%)		bei G1 dabei	
ALT-Werte							
Erhöht	12/25 (48%)		27/44 (61%)			19/33 (58%)	58/102 (57%)
Normal	24/36 (67%)		42/63 (67%)			24/30 (80%)	90/129 (70%)
Infektionsweg							
Parenteral	19/27 (70%)	7/9 (78%)	5/5 (100%)	31/41(76%)			
Genotyp 1	13/21 (62%)		1/1				
Vertical	12/25 (48%)	8/21 (38%)	46/75 (61%)	66/121 (55%)			
Genotyp 1	7/20 (35%)		26/52 (50%)	33/72 (46%)			
Break through	9,8%				6/41 (15%)		
Relaps	7,7%		8%		6/35 (17%)		

Ansprechraten (N = 107)

PEG-IFN-a2b (PegIntron®) und Ribavirin (Rebetol®) (15 mg/kg x Tag)



Wirth et al. J Hepatol 2010;52:501-507



- Relaps nur bei G1 - Patienten: n = 5 (12%)

- Gallengangsatresie
- Alpha-1-Antitrypsinmangel
- Autoimmune Lebererkrankungen
- Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung
- Morbus Wilson
- Chronische Virushepatitiden
- **Alagille-Syndrom**

Arteriohepatische Dysplasie

Syndromatische Form der Gallengangshypoplasie – Alagille-Syndrom



- Geschätzte Inzidenz: 1:50 000
- Autosomale Vererbung mit variabler Expression und reduzierter Penetranz
- Chronische Cholestase mit Hyperlipidämie, Ätiologie und Pathogenese unbekannt
- Charakteristische Stigmata (Facies, Schmetterlingswirbel, Vitium cordis, Embryotoxon posterius)
- Chronische Malabsorption mit Gedeihstörung
- Variable Prognose
- Symptomatische Behandlung

Alagille-Syndrom

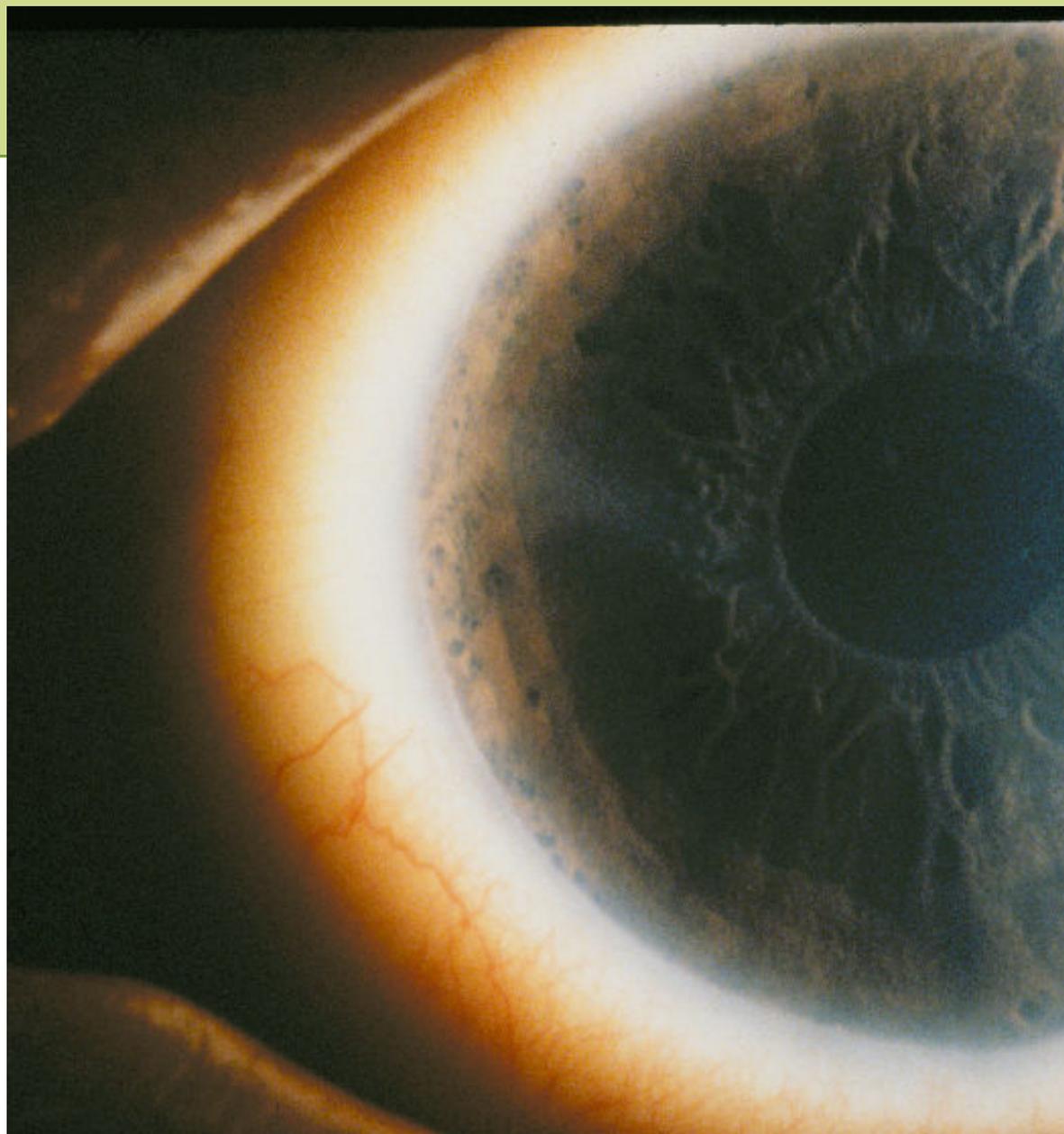
- Genetik -



- Gendefekt auf dem JAG1-Gen, 26 Exons, Lokalisation auf Chromosom 20p12, Nachweis bei 70% der Patienten
- Frequenz neuer Mutationen 10 – 50 %
- Mutationen (frameshift, missense und nonsense) innerhalb eines 250 kb Segmentes (JAG1), kodiert für einen Liganden des Notch-Rezeptors, daher Einfluss auf die embryonale Organentwicklung
- Partielle Deletion des kurzen Arms (del 20p) < 7 %
- Genetischer Defekt mit stark obstruktiver Cholestase ohne wesentliche Gallengangshypoplasie beobachtet





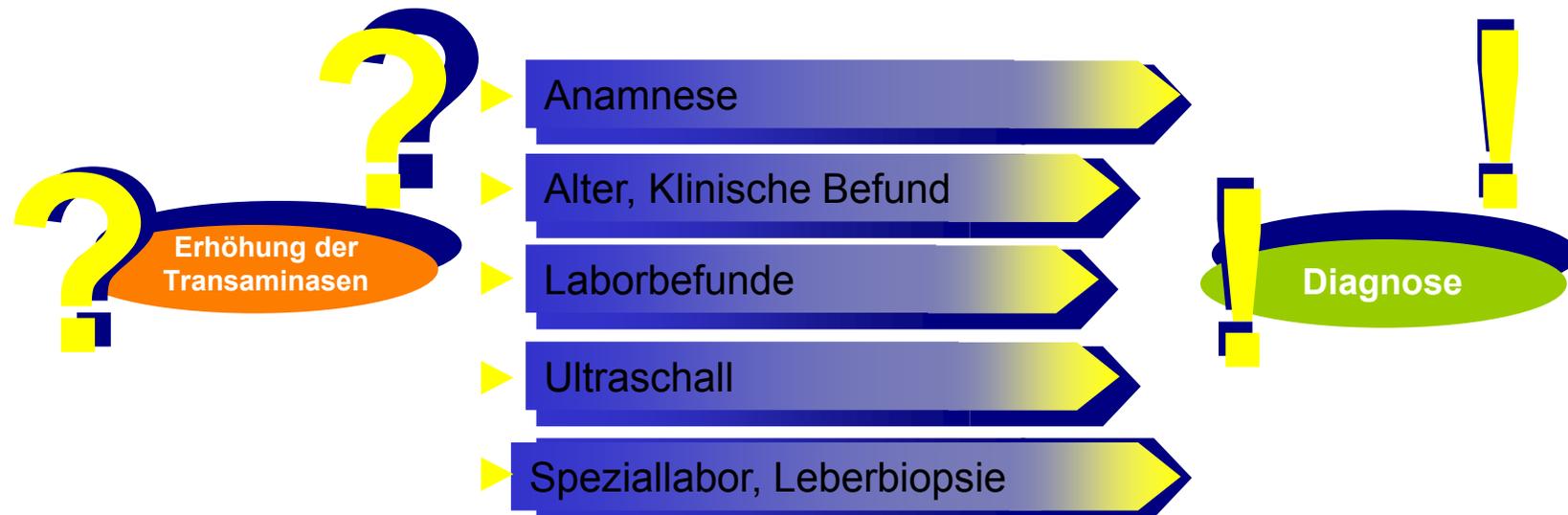


Fazit für die Praxis



- Diagnose der Gallengangsatresie zeitkritisch, DD alpha1-Antitrypsinmangel, der nicht häufig progressiv verläuft
- Autoimmunhepatitis, ASC und PSC differentialdiagnostisch erwägen und adäquat behandeln
- NAFLD/NASH ist ein epidemiologisch bedeutendes Problem und die häufigste eventuell progrediente Lebererkrankung von Kindern und Jugendlichen in Industrieländern und Reduktion der Lebenserwartung
- M. Wilson muss unbedingt diagnostiziert werden, da behandelt gute Prognose
- Chronische Hepatitis B unbefriedigend in der Behandlung, Hepatitis C je nach Genotyp sehr erfolgsversprechend, orale Therapieoptionen absehbar
- Alagille-Syndrom nicht übersehen

Und eine dringende Empfehlung.....



- Akzeptieren Sie nie erhöhte Transaminasen, sondern suchen Sie nach einem Grund
- Progressive Lebererkrankungen ausschließen, ggf. sofort behandeln, wenn möglich
- Bei anderen Fällen intensive Diagnostik nach 6 Monaten anhaltend erhöhter Werte



Jeder Moment ist Medizin

H HELIOS Kliniken

Vielen Dank!

www.helios-kliniken.de

universität
Witten/Herdecke