«Gelbsucht» seit Geburt

Oliver Kummer[a, b, c], Jan Harder[b], Thomas F. Baumert[b], Hubert Erich Blum[b]

[a] Klinik für Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Basel
[b] Medizinische Klinik und Poliklinik, Abteilung Innere Medizin II, Universitätsklinikum Freiburg im Breisgau
[c] Abteilung Innere Medizin, Spital Thun-Simmental AG, Thun

Summary

"Jaundice" since birth

We report the case of a 21-year-old woman with jaundice of the eyes and variable yellowish discoloration of the skin. The clinical presentation in adulthood, diagnosis, pathogenesis and treatment of this patient's rare disorder are discussed.

Fallbeschreibung

Eine 21jährige Frau wurde uns zur Abklärung eines intermittierenden Ikterus zugewiesen. Die Patientin berichtete, dass sich bei ihr jeweils im Zusammenhang mit Fasten, Krankheit oder Stress eine zunehmende Gelbfärbung von Augen und Haut einstelle. Wenn sie dann während mindestens zwei Tagen grössere Mengen von Nahrungsmitteln einer Fast-Food-Kette konsumiere, könne sie dadurch die Hautfarbe normalisieren, wobei die Augen immer leicht gelb blieben. Leider sei es wegen der beschriebenen Vorgehensweise zu einer Gewichtszunahme gekommen. Die Mutter der Patientin ergänzte, dass die wechselnd starke Gelbfärbung der Augen und der Haut bereits seit der Geburt bestehe. Ihre Tochter leide zunehmend unter der «Gelbsucht», insbesondere im privaten, sozialen Umfeld, aber auch in ihrer Ausbildung in einem Dienstleistungsbetrieb mit Kundenkontakt.
Als einziges subjektives Symptom beschrieb die junge Frau ein retrookuläres Druckgefühl bei zunehmendem Ikterus. Dunkler Urin, farbloser Stuhl, Juckreiz, Konzentrations- und Sensibilitätsstörungen oder motorische Ungeschicklichkeit verneinte sie. Die Familienanamnese ergab keinen Hinweis. Klinisch war die Patientin bis auf den Sklerenikterus, den kosmetisch gut abgedeckten Hautikterus und eine leichte Adipositas (BMI 28 kg/m^2) unauffällig. Leberhautzeichen, Kratzspuren oder eine Hepatosplenomegalie lagen nicht vor. Laborchemisch bestand eine isolierte indirekte Hyperbilirubinämie bei ansonsten normalen Blutwerten, insbesondere von Leber, LDH und Haptoglobin. Das Gesamtbilirubin lag bei 226 µmol/L (13,2 mg/dl), das direkte Bilirubin bei 5,1 µmol/L (0,3 mg/dl).

Kommentar

Der Abbau des Hämoglobins findet in den Kupffer-Sternzellen der Leber, in den Makrophagen des retikuloendothelialen Systems (RES), im Knochenmark und in der Milz statt. Zuerst entsteht als Zwischenstufe das grüne Biliverdin, dann bildet sich nach dessen Reduktion das gelbe Bilirubin. Dieses ist schlecht wasserlöslich und wird daher im Blut an Albumin gebunden. In dieser Form wird es als indirektes oder unkonjugiertes Bilirubin bezeichnet. Das indirekte Bilirubin wird dann zur Leber transportiert und in die Leberzellen aufgenommen. Dort wird es mittels UDP-Glukuronyltransferase (Uridindiphosphat-Glukuronyltransferase, UGT1A1) unter Verwendung von Glukose, Adenosintriphosphat (ATP) und Uridintriphosphat (UTP) mit zwei UDP-Glukuronsäure-Molekülen konjugiert. Das daraus entstehende Bilirubindiglukuronid (direktes Bilirubin) ist wasserlöslich und kann durch aktiven Transport über die Galle ausgeschieden werden. Anhand der Hämoglobinabbaumenge (etwa 6,5 g/24 h) beträgt die tägliche Bilirubinproduktion ungefähr 220 mg, ungefähr 15% werden in unkonjugierter Form aus dem Darm wieder resorbiert und in die Leber zurückgeführt (enterohepatischer Kreislauf). Übersteigt der Bilirubingehalt im Blut etwa 30 µmol/L (1,8 mg/dl), färben sich die Skleren gelb, später tritt durch die Einlagerung von Bilirubin auch eine Gelbfärbung der Haut ein.
Bei unserer Patientin lag eine indirekte, konnatale Hyperbilirubinämie vor. Differentialdiagnostisch kamen ein Crigler-Najjar-Syndrom Typ I oder Typ II, ein Morbus Meulengracht (Synonym: Gilbert's disease), eine Hämolyse oder eine ineffektive Erythropoiese in Frage. Bei Bilirubinwerten weit über 100 µmol/L (6 mg/dl) konnten die drei letzten Ursachen allerdings ausgeschlossen werden. Zudem fanden sich eine normale LDH sowie ein nicht vermindertes Haptoglobin. Das Crigler-Najjar-Syndrom Typ I ist ohne Therapie (Lebertransplantation, Phototherapie) nicht mit dem Leben zu vereinbaren. Diagnostisch war letztendlich die molekulargenetische Analyse des UGT1A1-Gens entscheidend. Die festgestellten zwei homozygoten, in der Literatur bereits beschriebenen, Punktmutationen an den Nukleotidpositionen 211 und 1456 [1, 2] führen zu einem Aminosäurenaustausch von Glycin und Arginin und von Tyrosin und Asparaginsäure an den Codonpositionen 71 und 486. Das daraus

resultierende Protein bleibt zwar funktionsfähig, seine enzymatische Aktivität ist jedoch stark vermindert. Dadurch kommt es zu einem Anstieg des indirekten Bilirubins, meist zwischen 100 und 350 µmol/L (5–20 mg/dl), in Fastenperioden oder bei einer Krankheit kann sich der Wert bis auf 700 µmol/L (40 mg/dl) erhöhen [3].

Das Crigler-Najjar-Syndrom wurde erstmals 1952 von John F. Crigler und Victor A. Najjar bei sechs Kindern aus drei Familien beschrieben [4]. Es ist mit einer Inzidenz von 1 auf 1 Million Geburten sehr selten und wird, bis auf wenige Ausnahmen, autosomal rezessiv vererbt [5]. Im Gegensatz zum Typ I führt der Typ II äusserst selten zu neurologischen Veränderungen, wobei ein Fallbericht über einen Kernikterus im Erwachsenenalter existiert [6]. Beim Morbus Meulengracht befindet sich die Mutation bereits im Promotorbereich des UGT1A1-Gens. Hier konnte gezeigt werden, dass ein Kalorienmangel zu einer Abnahme der UDP-Glukuronosyltransferase-Aktivität und damit zu einer Zunahme des Bilirubins führt [7]. Diese Nahrungsabhängigkeit beobachtete auch unsere Patientin. Hinsichtlich «Fast Food» ist aus Untersuchungen beim Crigler-Najjar-Syndrom Typ I bekannt, dass eine «bulky» Masse im Darmlumen zu einer Bilirubinsenkung führt [8]. Durch das Kalorienüberangebot wird zudem einer katabolen Stoffwechsellage entgegengewirkt. Der Preis dafür ist natürlich die Gewichtszunahme. Im Tierversuch konnte auch gezeigt werden, dass bei einer Therapie mit Orlistat (Xenical®, intestinaler Lipasehemmer) das Bilirubin invers mit der fäkalen Fettexkretion korreliert [9]. Möglicherweise beruhen diese Beobachtungen auf einer Hemmung des enterohepatischen Kreislaufes.

Therapeutisch kommen eine Therapie mit Phenobarbital oder Clofibrat in Frage. Diese Substanzen führen mittels Induktion der UDP-Glukuronyltransferasen zu einer vermehrten Elimination des Bilirubins [10].

Das Phenobarbital bewirkt nach zwei bis drei Wochen Therapie eine Reduktion des Bilirubins um durchschnittlich 25% [6, 10]. Es bestehen jedoch relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie eine verminderte Fahrtüchtigkeit durch die Einschränkung des Reaktionsvermögens, eine Entzugssymptomatik bei abruptem Abbrechen einer längerdauernden Therapie, vermehrte fötale Missbildungen in der Schwangerschaft sowie zudem zahlreiche Medikamenteninteraktionen aufgrund der starken Zytochrom-P-450-Induktion (insbesondere CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP3A3/4, und CYP3A5–7). Alternativ kann eine Therapie mit Clofibrat versucht werden [11]. Die Wirksamkeit auf den Ikterus ist weniger ausgeprägt. Ausserdem kommt es häufig zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie zu einer Störung des Allgemeinbefindens, Nausea, Erbrechen und Diarrhoe. Seltener sind Haarausfall, eine verminderte Libido oder eine Myositis. Da Clofibrat CYP3A4, CYP2B6 und CYP2E1 induziert, CYP2A6 hemmt und zudem selbst Substrat des CYP3A4 ist, müssen auch hier Medikamenteninteraktionen beachtet werden. Bei der Langzeitbehandlung besteht ein erhöhtes Risiko für die Bildung von Gallensteinen. In den USA ist dieses Präparat aufgrund der diskutierten kanzerogenen Wirkung nicht mehr im Handel. Auch in der Schweiz ist das Clofibrat nicht mehr auf der Spezialitätenliste. Zudem sollte Clofibrat nicht während der Schwangerschaft verabreicht werden.

Für unsere Patientin stellte sich auch die Frage, ob sich die fehlende Kapazität der UGT1A1 auf den Metabolismus von Arzneistoffen und damit auf deren Verträglichkeit auswirken könnte. Für Irinotecan (Campto®), ein Zytostatikum, das spezifisch die DNS-Topoisomerase I hemmt, konnte gezeigt werden, dass eine verminderte Kapazität der UGT1A1 zu vermehrtem Durchfall sowie zu Knochenmarktoxizität führt [12]. Obwohl auch das Paracetamol von der UGT1A1 glukuronidiert wird, liess sich bei Paracetamol pharmakokinetisch kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit Morbus Meulengracht und gesunden Probanden nachweisen [13]. Ob dies auch beim Crigler-Najjar-Syndrom Typ II, bei einer noch kleineren UGT1A1-Kapazität, der Fall ist, wurde nicht untersucht.

Da beim Crigler-Najjar-Syndrom Typ II das kosmetische Problem im Vordergrund steht, sollte eine allfällige Therapieindikation aufgrund der oben beschriebenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen zurückhaltend gestellt werden. Die Notwendigkeit einer Therapie hängt bei fehlender Neurologie vom subjektiven Leidensdruck der Patienten ab. Die Frage der Sicherheit bei der Verabreichung von Medikamenten, welche durch die UGT1A1 glukuronidiert werden, ist nicht definitiv beantwortet.

Literatur

1 Kadakol A, Ghosh SS, Sappal BS, et al. Genetic lesions of bilirubin uridine-diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase (UGT1A1) causing Crigler-Najjar and Gilbert's syndromes: correlation of genotype to phenotype. Hum Mutat. 2000;16(4):297–306.

2 Aono S, Yamada Y, Keino H, et al. Identification of defect in the genes for bilirubin UDP-glucuronosyl-transferase in a patient with Crigler-Najjar syndrome type II. Biochem Biophys Res Commun. 1993;197(3):1239–44.

3 Gollan JL, Huang SN, Billing B, Sherlock S. Prolonged survival in three brothers with severe type 2 Crigler-Najjar syndrome. Ultrastructural and metabolic studies. Gastroenterology. 1975;68(6):1543–55.

4 Crigler JF Jr, Najjar VA. Congenital familial nonhemolytic jaundice with kernicterus. Pediatrics. 1952;10(2):169–80.

5 Koiwai O, Aono S, Adachi Y, et al. Crigler-Najjar syndrome type II is inherited both as a dominant and as a recessive trait. Hum Mol Genet. 1996;5(5):645–7.

Korrespondenz:
Dr. med. Oliver Kummer
Klinik für Pharmakologie
und Toxikologie
Universitätsspital
Markgräflerhof
Hebelstrasse 2
CH-4031 Basel
kummero@uhbs.ch

6 Arias IM, Gartner LM, Cohen M, Ezzer JB, Levi AJ. Chronic nonhemolytic unconjugated hyperbilirubinemia with glucuronyl transferase deficiency. Clinical, biochemical, pharmacologic and genetic evidence for heterogeneity. Am J Med. 1969;47(3):395–409.
7 Felsher BF. Effect of changes in dietary components on the serum bilirubin in Gilbert's syndrome. Am J Clin Nutr. 1976; 29(7):705–9.
8 Ricci GL, Ricci RR. Effect of an intraluminal food-bulk on low calorie induced hyperbilirubinaemia. Clin Sci (Lond). 1984;66(4):493–6.
9 Nishioka T, Hafkamp AM, Havinga R, et al. Orlistat treatment increases fecal bilirubin excretion and decreases plasma bilirubin concentrations in hyperbilirubinemic Gunn rats. J Pediatr. 2003;143(3):327–34.
10 Gordon ER, Shaffer EA, Sass-Kortsak A. Bilirubin secretion and conjugation in the Crigler-Najjar syndrome type II. Gastroenterology. 1976;70(5 PT.1):761–5.
11 Gabilan JC, Benattar C, Lindenbaum A. Clofibrate treatment of neonatal jaundice. Pediatrics. 1990;86(4):647–8.
12 Iyer L, Das S, Janisch L, et al. UGT1A1*28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. Pharmacogenomics. 2002;2(1):43–7.
13 Rauchschwalbe SK, Zuhlsdorf MT, Wensing G, Kuhlmann J. Glucuronidation of acetaminophen is independent of UGT1A1 promotor genotype. Int J Clin Pharmacol Ther. 2004;42(2):73–7.