

Ungewöhnliche Ursache einer schweren und prolongierten Cholestase


Yvonne Fierz^a, Bruno M. Strelbel^b, Adrian Schmassmann^a, Jean-François Dufour^b


^a Departement Innere Medizin Sursee, Luzerner Kantonsspital

^b Institut für Klinische Pharmakologie und Viszerale Forschung, Universität Bern

Fallbericht

Ein 42-jähriger Mann aus der Luzerner Landschaft wurde uns wegen zunehmender Müdigkeit, Gewichtsverlust und ausgeprägtem Ikterus auf den medizinischen Notfall zugewiesen. Er berichtete, dass er vier Wochen nach einem Ferientaufenthalt in Korsika erstmals grippeähnliche Symptome verspürt habe, gefolgt von Appetit- und Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen, Ikterus, hellem Stuhl und dunklem Urin. Eine drei Wochen nach Auftreten der ersten Symptome durch den Hausarzt initiierte Laboranalyse zeigte stark erhöhte Lebertransaminasen (ALT 1938 IU/l und AST 1085 IU/l, Norm <50 IU/l) und ein erhöhtes Gesamtbilirubin (127 µmol/l, Norm <17 µmol/l). Die Serologien für Hepatitis A, B und C waren negativ. Bei Spitaleintritt – sechs Wochen nach Beginn der Symptome – hatte der Patient insgesamt 16 kg Gewicht abgenommen. Anamnestisch und klinisch fanden sich keine Hinweise für eine gastrointestinale oder hepatologische Vorerkrankung, Alkohol- oder Drogenabhängigkeit. Der Patient hatte auch keine potentiell lebertoxischen Medikamente eingenommen. In der klinischen Untersuchung war der Patient afebril, seine Haut und Skleren waren stark ikterisch, und es fand sich eine Hepatomegalie. Die Lebertransaminasen waren sinkend im Vergleich zur Voruntersuchung (AST 82 IU/l, ALT 123 IU/l), die alkalische Phosphatase erhöht (264 IU/l, Norm 40–129 IU/l) und das Bilirubin war weiter stark angestiegen (totales und direktes Bilirubin 580 µmol/l bzw. 475 µmol/l). Ein erhöhter INR von 1,8 und ein er-

niedrigtes Albumin (29 g/l, Norm 34–48 g/l) verwiesen auf eine eingeschränkte Leberfunktion. Die Serologien für Hepatitis A, B und C waren erneut negativ und Autoimmunantikörper fanden sich keine. Im abdominalen Ultraschall bestätigte sich eine Hepatomegalie mit leicht erweiterten, intrahepatischen Gallenwegen, normalen extrahepatischen Gallenwegen und einer steinfreien Gallenblase. Da die Erkrankungsursache weiterhin unklar blieb und ein subakutes Leberversagen vorlag, wurde eine Leberbiopsie durchgeführt, welche das Bild einer akuten cholestatischen Hepatitis, am ehesten viralen Ursprungs, zeigte (Abb. 1 ). Die daraufhin veranlasste Hepatitis-E-Serologie war positiv (IgM und IgG), und es konnte eine massiv cholestatisch verlaufende Form von akuter Hepatitis E diagnostiziert werden.

Im weiteren Verlauf stieg unter symptomatischer Therapie das Gesamtbilirubin weiter an bis zu einem Maximum von 784 µmol/l (\triangleq 46,1 mg/dl, Abb. 2 ) , während sich der INR langsam normalisierte. Nach einem Spitalaufenthalt von insgesamt 30 Tagen konnte der Patient in eine Rehabilitationsklinik entlassen werden. Klinische und laborchemische Nachfolgeuntersuchungen zeigten eine nur sehr langsame Verbesserung der Symptome. Drei Monate nach Beginn der Erkrankung hatte sich der Albuminspiegel normalisiert, das Gesamtbilirubin und die Transaminasen waren jedoch noch immer deutlich erhöht (AST 92 IU/l, ALT 76 IU/l, Bilirubin 215 µmol/l). Es dauerte insgesamt acht Monate, bis der Patient sich vollständig erholte und seine Leberwerte sich gänzlich normalisiert hatten (Abb. 2).

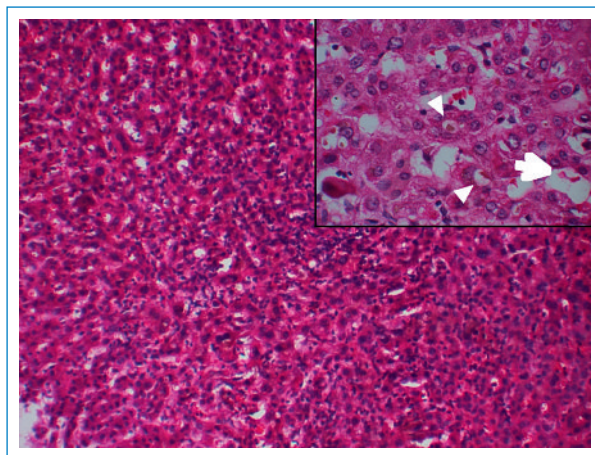


Abbildung 1

Die Leberbiopsie zeigt eine akute cholestatische Hepatitis mit portaler und parenchymaler lymphozytärer Infiltration, Gallenakkumulation in ballonierten Hepatozyten (\rightarrow) und Gallenthromben in erweiterten Canaliculi (\blacktriangleright).

Kommentar

Die akute Hepatitis E ist eine vor allem in Asien und Afrika auftretende endemische Erkrankung, welche in der Schweiz selten vorkommt. Das Hepatitis-E-Virus (HEV), ein einsträngiges RNA-Virus, wird fäkal-oral von Mensch zu Mensch übertragen. Kontaminiertes Wasser oder Nahrungsmittel können vor allem in Entwicklungsländern zum Erkrankungsausbruch führen [1]. Obwohl die Erkrankung in Zentraleuropa selten ist, wurde in der letzten Zeit eine zunehmende Anzahl von HEV-Infektionen in europäischen Ländern diagnostiziert [2]. Hepatitis E hat eine mittlere Inkubationszeit von 40 Tagen (15–60) und tritt meist zwischen dem 15. und dem 40. Lebensjahr auf. Typische Symptome sind Ikterus, Appetitverlust, Hepatomegalie, Übelkeit, Erbrechen und Fieber. Die laboranalytischen Veränderungen beinhalten – wie bei anderen akuten Hepatitiden – eine Erhöhung der Lebertransaminasen und des Bilirubin. So-

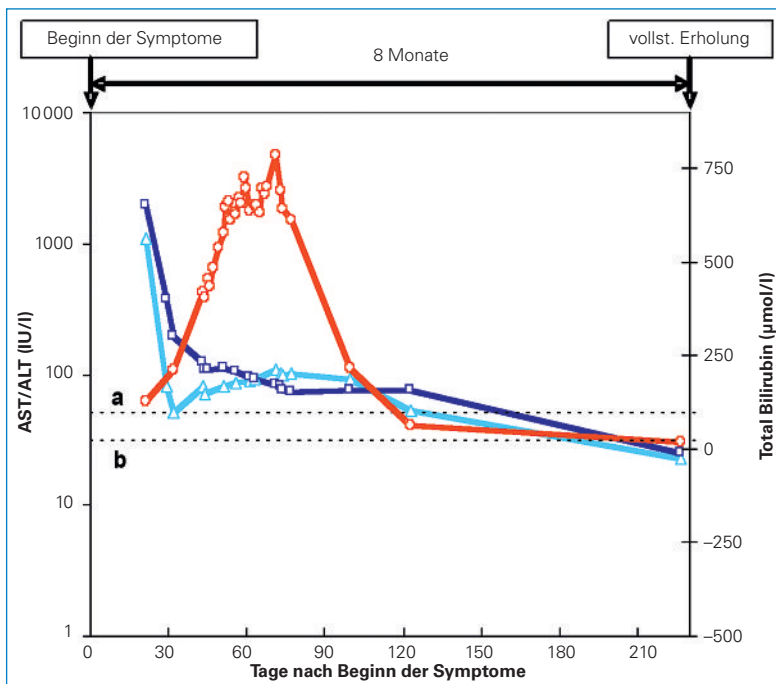


Abbildung 2

Laborparameter erfasst über einen Zeitraum von acht Monaten:

Linke y-Achse: ALT (—□—), AST (—△—). a: Normalwert ALT und AST: <50 IU/l.

Rechte y-Achse: Gesamtbilirubin (—○—). b: Normalwert totales Bilirubin: <17 µmol/l.

wohl Hepatitis A wie auch Hepatitis E haben meist gutartige, selbstlimitierende Verläufe und eine komplette Erholung ohne chronische Folgeerscheinungen ist die Regel [1, 3]. Im Vergleich zur Hepatitis A ist der Verlauf einer Hepatitis E jedoch tendenziell schwerer. Fulminante Formen treten häufiger auf mit einer Mortalität von 0,5–3%, welche bei schwangeren Frauen sogar bis auf 25% ansteigen kann [3]. Das Auftreten von Gerinnungsstörungen und cholestatiche Verlaufsformen sind ebenfalls häufiger assoziiert mit einer akuten Hepatitis E verglichen mit Hepatitis A [4]. Trotz der Tendenz zu schwereren Verlaufsformen kommt es in der Regel bei Patienten mit akuter Hepatitis E unter symptomatischer Therapie innerhalb weniger Wochen zum Verschwinden der Symptome und zur Normalisierung von Lebertransaminasen und Bilirubin [3].

Im beschriebenen Fall hatte sich der Patient vermutlich während seines Ferienaufenthalts auf Korsika mit dem Hepatitis-E-Virus angesteckt. Die prodromale Symptomatik und die deutlich erhöhten Lebertransaminasen (20-mal die obere Norm für AST und 40-mal die obere Norm für ALT) waren mit einer akuten Hepatitis verein-

Literatur

- Emerson SU and Purcell RH. Running like water—the omnipresence of hepatitis E. *N Engl J Med.* 2004;351(23):2367–8.
- Peron JM, Mansuy JM, Poirson H, Bureau C, Dupuis E, Alric L et al. Hepatitis E is an autochthonous disease in industrialized countries. Analysis of 23 patients in South-West France over a 13-month period and comparison with hepatitis A. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006; 30(5):757–62.
- Mast EE and Krawczynski K. Hepatitis E: an overview. *Annu Rev Med.* 1996;47:257–66.
- Chau TN, Lai ST, Tse C, Ng TK, Leung VK, Lim W et al. Epidemiology and clinical features of sporadic hepatitis E as compared with hepatitis A. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(2):292–6.

bar. Anamnestisch und klinisch konnte keine andere Ursache für die akute Hepatitis und keine vorbestehende Lebererkrankung eruiert werden. Die massive Cholestase (maximales Gesamtbilirubin 784 µmol/l) war nicht extrahepatischen Ursprungs und die Leberbiopsie bestätigte eine akute virale Hepatitis mit stark ausgeprägter intrahepatischer Cholestase.

Eine Superinfektion mit dem Hepatitis-E-Virus bei vorbestehender chronischer Hepatitis B oder C, bei Morbus Wilson oder autoimmuner Hepatitis kann zu einer schweren Leberdekomensation mit hoher Morbidität und Mortalität führen [5]. Bei Patienten ohne vorbestehende Lebererkrankung können zusätzliche Faktoren, wie eine Koinfektion mit Leptospiren, eine Verlängerung des Krankheitsverlaufs und der Cholestase über mehrere Monate zur Folge haben [6]. In unserem Fall fand sich jedoch kein Hinweis für zusätzliche die Leberfunktion beeinträchtigende Faktoren, so dass die Ursache des schweren Verlaufs der Erkrankung unklar bleibt. Gemäss unserem Wissen gibt es nur einen ähnlichen Fallbericht [7], der über einen Patienten mit akuter HEV-Infektion mit massiver Cholestase berichtet, die sich erst über einen Zeitverlauf von insgesamt sechs Monaten normalisiert hatte. Ähnlich wie in unserem Fall konnte keine vorbestehende Lebererkrankung nachgewiesen werden.

Zusammenfassend zeigt unsere Fallbeschreibung zum einen, dass eine akute Hepatitis E in die Differentialdiagnose einer akuten Hepatitis in der Schweiz miteinbezogen werden sollte, insbesondere dann, wenn eine Reiseanamnese vorhanden ist. Der Verlauf einer akuten Hepatitis E ist meist gutartig, mit Normalisierung der Hyperbilirubinämie und der Transaminasen innerhalb weniger Wochen. Wie unser Fallbeispiel zeigt, kann die Erkrankung jedoch auch schwer und langwierig verlaufen und mit einer ausgeprägten Cholestase assoziiert sein.

Danksagung

Für die Beurteilung sowie Bereitstellung der Leberbiopsie bedanken wir uns herzlich bei Prof. Dr. Joachim Diebold, Chefarzt Pathologisches Institut, Kantonsspital Luzern.

Korrespondenz:

Prof. Jean-François Dufour
Institut für Klinische Pharmakologie
Universität Bern
Murtenstrasse 35
CH-3010 Bern
jf.dufour@ikp.unibe.ch

- Ramachandran J, Eapen CE, Kang G, Abraham P, Hubert DD, Kurian G et al. Hepatitis E superinfection produces severe decompensation in patients with chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 19(2):134–8.
- Suzuki A, Kumashiro R, Shirachi M, Kuroki M, Suzuki H, Tanikawa K et al. Markedly prolonged jaundice from simultaneous infection with hepatitis E virus and leptospira. *Kurume Med J.* 2003;50(3-4):155–9.
- Mechnik L, Bergman N, Attali M, Beergabel M, Mosenkis B, Sokolowski N et al. Acute hepatitis E virus infection presenting as a prolonged cholestatic jaundice. *J Clin Gastroenterol.* 2001;33(5):421–2.