

# Glykogen-Hepatopathie bei Diabetes mellitus Typ 1

## Eine Fallserie mit Literaturübersicht

Serge Hediger<sup>a</sup>, Vera Preller<sup>a</sup>, Wolfram Jochum<sup>b</sup>, Beat Müllhaupt<sup>c</sup>, Christoph Gubler<sup>b, c</sup>

<sup>a</sup> Innere Medizin, Spital Uster, <sup>b</sup> Institut für Pathologie, Kantonsspital St. Gallen, <sup>c</sup> Swiss HBP (Hepato-Pancreato-Biliary) Center und Departement Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich

### Einführung

Die Glykogen-Hepatopathie ist eine weitgehend unbekannte Komplikation eines ungenügend eingestellten Diabetes mellitus Typ 1. Sie ist charakterisiert durch eine abnorme Anreicherung von Glykogen in Hepatozyten, erhöhten Leberwerten, Hepatomegalie und epigastrischen Schmerzen. Die im Ultraschall festgestellte Hyperechogenität der Leber führt häufig zur Verdachtsdiagnose einer Steatose der Leber ohne weitere Abklärung. Es ist jedoch wichtig, die Glykogen-Hepatopathie von einer Steatose oder Steatohepatitis zu unterscheiden, da sie unter Normalisierung der Blutglukose prinzipiell vollständig reversibel ist.

Ziel dieser Fallstudie ist, das klinische Erscheinungsbild und die typischen pathologischen Veränderungen der Glykogen-Hepatopathie als Engramm zu beschreiben. Dies geschieht in der Annahme, dass diese Krankheitsentität zu selten diagnostiziert wird. Bei Kenntnis des Krankheitsbildes können sekundär auch unnötige Leberbiopsien vermieden werden.

### Fälle

#### Fall 1

Eine 24-jährige Frau mit Diabetes mellitus Typ 1 (insulinabhängig seit 21 Jahren) meldete sich mit rechtsseitigen Oberbauchschmerzen auf der Notfallstation. Der langjährige Diabetes war mit Insulin ungenügend kontrolliert (Isophane Human Insulin 38 E bedtime und 3× täglich Insulin Lispro). Der HbA1c beim Hausarzt betrug anamnestisch vor Monaten 10%. Bei Einweisung bestanden keine Zeichen einer diabetischen Neuro-, Retino- oder Nephropathie. Die persönliche Anamnese war unauffäl-

lig, und die Patientin nahm keine weiteren Medikamente, trank keinen Alkohol und war Nichtraucherin.

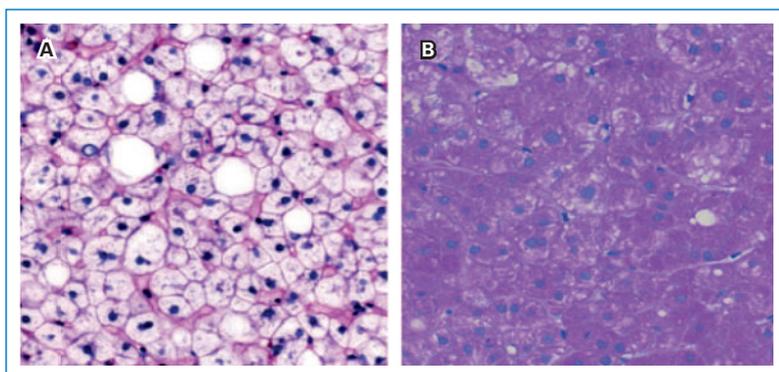
Die klinische Untersuchung zeigte eine vergrößerte Leber ohne Splenomegalie. Im Labor bestanden abnormale Leberwerte: Alanin-Aminotransferase (ALT) 60 U/l (Referenz <35), Aspartat-Aminotransferase (AST) 69 U/l (Referenz <35), Alkalische Phosphatase (AP) 269 U/l (35–104), Gamma-Glutamyl-Transferase (γGT) 163 U/l (Referenz <39) und ein normales Bilirubin mit 6 μmol/l (<17). Die Glukose bei Eintritt war 30 mmol/l und das HbA1c 12,1%. Schilddrüsen- und Nierenfunktion waren normal. Der Body Mass Index (BMI) betrug 25 kg/m<sup>2</sup>. Eine Hämochromatose konnte bei normalem Ferritin ausgeschlossen werden. Hinweise für eine Hepatitis A, B und C, EBV-, CMV- oder HIV-Infektion fanden sich in den Laboruntersuchungen nicht.

In der Abdomen-Sonographie wurde eine Hepatomegalie mit homogenem hyperechogenem Parenchym dargestellt, was zur Verdachtsdiagnose einer Lebersteatose führte. Es wurde eine Leberbiopsie durchgeführt. Die Histologie der Biopsie ergab eine normale Leberarchitektur ohne Entzündung oder Fibrose. Es bestand keine makro- oder mikrovessikale Steatose der Leber. Vielmehr zeigten sich helle Hepatozyten mit zytoplasmatischer Schwellung und konsekutiver Kompression der Sinusoide. Im Zytoplasma der Hepatozyten fand sich in der PAS-(Periodic Acid Schiff-)Färbung eine Glykogenanreicherung (Abb. 1 ).

Die Anamnese schloss eine Glykogenspeicherkrankheit sowie eine hochdosierte Steroidtherapie aus. Es wurde die Diagnose der Glykogen-Hepatopathie gestellt. Obwohl die Patientin eingehend auf die Notwendigkeit der optimalen Diabeteseinstellung zur Normalisierung der erhöhten Leberwerte hingewiesen wurde entzog sie sich weiteren Kontrollen.

#### Fall 2

Epigastrische Schmerzen und wiederholtes Erbrechen führten eine 37-jährige Frau mit Typ-1-Diabetes mellitus (insulinabhängig seit 31 Jahren) zur weiteren Abklärung in die Sprechstunde. Übelkeit und Appetitlosigkeit bestanden seit fünf Wochen und hatten zu einem Gewichtsverlust von 5 kg geführt. Die Blutzuckerwerte waren über 20 mmol/l; periodische Kontrolltermine in der Diabetessprechstunde wurden verpasst. Die Mutter von drei Kindern arbeitete Vollzeit. Die Einstellung des Diabetes erfolgte mit einem Bedtime- und dreimal täglichem Kurzzeit-Insulin. Zum Zeitpunkt der Untersuchung bestand keine Neuropathie oder Retinopathie, im Spoturin fand sich eine Mikroalbuminurie. Die persönliche Anamnese war bis auf eine Dyspepsie unauffällig. Zusätzlich zur Insulintherapie bestand eine Behandlung mit einem Protonenpumpenblocker. Die Patientin kon-



**Abbildung 1**

Glykogen-Hepatopathie (Befunde von Patient 1). Histologisch fanden sich vergrößerte Hepatozyten mit hellem Zytoplasma (A, HE-Färbung) infolge einer Akkumulation von Glykogen im Zytoplasma (B, PAS-Färbung).

sumierte gelegentlich Alkohol in geringen Mengen und rauchte 10 Zigaretten pro Tag.

Klinisch zeigte sich eine epigastrische Druckdolenz ohne Zeichen einer Hepatomegalie. Die Laboruntersuchungen zeigten pathologisch erhöhte Leberwerte: ALT 59 U/l (Referenz <50), AST 112 U/l (Referenz <52), AP 137 U/l (Referenz <104),  $\gamma$ GT 199 U/l (Referenz <39) und ein normales Bilirubin mit 8  $\mu$ mol/l (<17). Das HbA1c war 10,3%. Schilddrüsen- und Nierenfunktion waren normal. In den Laboruntersuchungen fanden wir keine Hinweise für eine Hämochromatose, eine autoimmune Lebererkrankung oder eine hepatotrope Infektion wie Hepatitis A, B oder C.

Im Ultraschall des Abdomens zeigte sich eine Hepatomegalie und ein hyperechogenes Leberparenchym, die Milz war grenzwertig gross (12  $\times$  5,5 cm). Um die abnormen Leberwerte weiter abzuklären wurde eine Leberbiopsie durchgeführt. Die Histologie zeigte eine normale Leberarchitektur ohne entzündliche oder fibrotische Veränderungen. In verschiedenen Regionen der Biopsie fanden sich helle, vergrösserte Hepatozyten mit PAS-positiven Glykogeneinschlüssen im Zytoplasma. In weniger als 20% der Hepatozyten bestand eine gemischttröpfige Steatose. Die Blutzuckerwerte verbesserten sich unter intensivierter Insulintherapie. Zusätzlich wurde ein ACE-Hemmer aufgrund der Mikroalbuminurie eingesetzt. Der Verlauf der Leberwerte konnte nicht weiter dokumentiert werden, da die Patientin nicht mehr zu den Folgekonsultationen erschien.

### Fall 3

Ein 30-jähriger Mann mit bekanntem Typ-1-Diabetes mellitus seit 10 Jahren präsentierte sich mit epigastrischen Schmerzen, Nausea und abnormen Leberwerten. Wiederholt war er aufgrund einer erhöhten Blutglukose (HbA1c 8,9%) als Folge fehlender Compliance hospitalisiert worden. Die Behandlung bestand aus einer intensivierten Insulintherapie mit Insulin Glargin und Aspartat-Insulin. Eine Retino-, Neuro- oder Nephropathie bestand nicht. Der Patient betrieb einen Nikotinabusus von 20 Zigaretten pro Tag. Ein Alkoholkonsum wurde verneint.

Die Untersuchung zeigte eine Druckdolenz im rechten Epigastrium und eine Hepatomegalie. In den Laboruntersuchungen bestanden erhöhte Leberwerte: AST 73 U/l (Referenz <50), ALT 114 U/l (Referenz <50), AP 134 U/l (Referenz <129),  $\gamma$ GT 44 U/l (Referenz <50) und ein normales Bilirubin von 16  $\mu$ mol/l (Referenz <17). Hepatitis A, B und C konnten serologisch ausgeschlossen werden. Die Serologie für Autoimmunerkrankungen der Leber war negativ. Metabolische Erkrankungen der Leber konnten bei normalem Coeruloplasmin, Ferritin und Alpha-1-Antitrypsin praktisch ausgeschlossen werden.

Im Ultraschall wurde eine homogene hyperechogene Hepatomegalie dargestellt. Die Leberbiopsie zeigte histologisch Hepatozyten mit PAS-positiven Einschlüssen ohne Ballonierung. Es bestand keine perisinusoidale oder perivenuläre Fibrose. 20 bis 30% der Hepatozyten zeigten eine makrovesikuläre Steatose. Es wurde die Diagnose einer Glykogen-Hepatopathie gestellt.

Leider konnte bei dem Patienten während eines ganzen Jahres keine befriedigende Einstellung des Blutzuckers erreicht werden. Als Folge kam es auch während dieser Beobachtungsperiode zu keiner Normalisierung der erhöhten Leberwerte.

### Diskussion

Anamnese, Klinik, Laborergebnisse, Bildgebung und Leberhistologie erlauben die Diagnose einer Glykogen-Hepatopathie bei allen drei vorgestellten Patienten (Zusammenstellung der Leberwerte siehe Tab. 1 ). Ein persistierend ungenügend kontrollierter Diabetes mellitus mit chronisch erhöhtem Blutzucker oder ausgeprägten Schwankungen führt zu dieser metabolischen Komplikation mit symptomatischer Hepatopathie.

Die Erstbeschreibung dieser Erkrankung erfolgte 1974 durch Mandell und Berenberg [2] als «Mauriac-Syndrom». Seither wurde über einige Fälle bei Erwachsenen und Kindern berichtet [1, 3]. Die aus unserer Sicht hervorzuhebende Publikation von Torbensen et al. umfasst die bis dato grösste Gruppe von Patienten mit bewiesener Glykogen-Hepatopathie [1]. 14 Patienten mit ungenügend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 1 zeigten histopathologisch geschwollene, glykogenreiche Hepatozyten. 11 von 14 Patienten hatten erhöhte Transaminasen und bei 9 von 14 Patienten bestand eine Hepatomegalie. Basierend auf diesen Resultaten wurde zur Diagnose der Glykogen-Hepatopathie eine typische Histopathologie (glykogenreiche Hepatozyten), eine Hepatomegalie und/oder erhöhte Leberwerte gefordert. Zusätzlich können rechtsseitiger Oberbauchschmerz, Nausea und Erbrechen bestehen [1]. Die Transaminasen bewegen sich von normal bis zu Werten 10-mal über der Norm. Typischerweise treten diese Veränderungen nur bei Patienten mit schlecht kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 1 auf. Häufig werden die Befunde in Abwesenheit einer Leberhistologie als Steatose oder Steatohepatitis interpretiert.

Chatila und West dokumentierten 11 Fälle mit unkontrolliertem Diabetes mellitus [4]. Davon hatten 9 der 11 Patienten eine Hepatomegalie und erhöhte Transaminasen. Alle 11 Fälle zeigten eine klinische Regredienz unter Normalisierung der Glukose.

Die übrigen in der Literatur dokumentierten Fälle sind in Tabelle 2 zusammengefasst (siehe Anhang online unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch)). Sie zeigen, dass eine Kombination von Hepatomegalie, erhöhten Leberwerten und sonographisch hyperechogenem Leberparenchym bei ungenügend kontrolliertem Diabetes mellitus auf eine Glykogen-Hepatopathie hinweist.

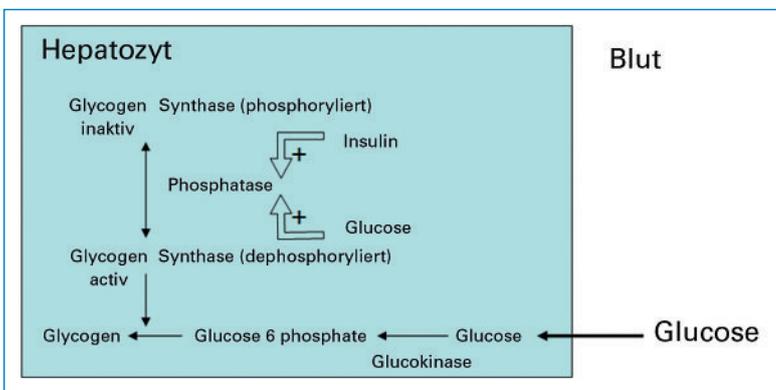
Glykogen in den Hepatozyten ohne deutliche Steatose ist das Schlüsselmerkmal der Erkrankung. Die pathogenetische Erklärung für das Phänomen ist in Abbildung 2  dargestellt. Als erster Schritt strömt Glukose aufgrund des Überangebotes im Blut insulinunabhängig passiv in die Hepatozyten. In der Zelle wird Glukose durch Glukokinase in Glukose-6-Phosphat umgewandelt. Dieses wird durch das Enzym Glykogen-Synthase zu Glykogen transformiert, welches selber durch eine Phosphatase aktiviert wird. Die Konzentration dieser Phosphatase wird durch Insulin reguliert, und die Aktivität ist abhängig von der Präsenz von Glukose und Insulin. Zusammenfassend basiert die Synthese von Glykogen im Hepatozyten auf einer hohen zytoplasmatischen Glukosekonzentration und benötigt indirekt die Präsenz von Insulin [3].

Eine lang anhaltende Hyperglykämie und hohe Insulinkonzentrationen sind die metabolischen Voraussetzungen für die Entstehung der Glykogen-Hepatopathie. Aus diesem Grund ist die Erkrankung vor allem in der ersten Phase eines Diabetes mellitus Typ 1 zu erwarten, wenn in-

**Tabelle 1. Zusammenfassung der Leberwerte und des HbA1c der drei Patienten.**

	AST (U/l)	ALT (U/l)	γGT (U/l)	AP (U/l)	Bilirubin (μmol/l)	HbA1c (%)
Fall 1 24 Jahre weiblich	69	60	163	269	6	12,1
Fall 2 37 Jahre weiblich	97	71	199	171	13	10,3
Fall 3 30 Jahre männlich	114	73	44	134	16	8,9

AST: Aspartat-Aminotransferase (Referenz <50 U/l), ALT: Alanin-Aminotransferase (Referenz <50 U/l), γGT: Gamma-Glutamyl-Transferase (Referenz <39 U/l), AP: Alkalische Phosphatase (Referenz <104 U/l).



**Abbildung 2**

Pathogenese der Glykogen-Hepatopathie.

Glukose strömt aufgrund des Überangebotes im Blut insulinunabhängig passiv in die Hepatozyten. In der Zelle wird Glukose durch Glukokinase in Glukose-6-Phosphat umgewandelt. Dieses wird durch das Enzym Glykogen-Synthase zu Glykogen transformiert, welches selber durch eine Phosphatase aktiviert wird. Die Konzentration dieser Phosphatase wird durch Insulin reguliert, und die Aktivität ist abhängig von der Präsenz von Glukose. Zusammenfassend basiert die Synthese von Glykogen im Hepatozyten auf einer hohen zytoplasmatischen Glukosekonzentration und benötigt indirekt die Präsenz von Insulin (adaptiert nach Munns et al. [5]).

ital mit supraphysiologischen Insulindosen therapiert wird. In der Adoleszenz können multifaktorielle Gründe wie hormonelle Umstellung in der Pubertät, rasches Wachstum und der Konflikt zwischen einer aussenstehenden Kontrolle der Erkrankung und der entstehenden individuellen Identität zu Schwierigkeiten führen und eine adäquate Einstellung des Blutzuckers verunmöglichen [3]. Wichtig ist die Unterscheidung zu anderen Erkrankungen, die bei einem Diabetiker zu Hepatomegalie und erhöhten Leberwerten führen, da die Glykogen-Hepatopathie unter guter Kontrolle des Diabetes mellitus vollständig reversibel sein kann. Eine Hepatomegalie bei Diabetikern kann sehr wohl auch durch eine Nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) bedingt sein. Zur Unterscheidung kann der Diabetestyp, das Alter und das Vorhandensein resp. Abwesenheit eines metabolen Syndromes hilfreich sein. Typischerweise tritt die Glykogen-Hepatopathie als Folge eines schlecht eingestellten Diabetes mellitus Typ 1 bei Kindern, Adoleszenten und jungen Erwachsenen auf. Die NASH findet man dagegen eher bei älteren Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2. Dennoch helfen Anamnese, klinische Untersuchung und Ultraschall zur eindeutigen Unterscheidung dieser beiden Erkrankungen nicht. Deshalb ist es theoretisch notwendig, eine Leberbiopsie durchzuführen. Eine rasche Regredienz der klinischen und laborchemischen Verän-

derungen unter guter Einstellung des Blutzuckers weist jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Diagnose einer Glykogen-Hepatopathie hin [3]. Da bei der NASH bis dato ausser einer Gewichtsreduktion keine etablierte medikamentöse Therapie besteht ist aus unserer Sicht bei Verdacht auf Glykogen-Hepatopathie eine Leberbiopsie initial nicht unabdingbar. Bei Unklarheiten ist der nächste Schritt allerdings die Biopsie. Nicht invasive Methoden wie die Elastographie, Leber-MRI oder Atemtests sind diesbezüglich nicht untersucht und somit keine diagnostische Hilfe. Die Verdachtsdiagnose muss mit der expliziten Frage nach Glykogenakkumulation an den beurteilenden Pathologen formuliert werden, damit eine PAS-Färbung angefertigt wird. Eine weitere Differentialdiagnose bei entgleistem Typ-1-Diabetiker und Abdominalschmerzen ist die diabetische Ketoazidose. Aus diesem Grund sollte bei entgleistem Typ-1-Diabetes immer nach einer Ketoazidose gesucht werden.

Leider konnten wir den postulierten Verlauf der Erkrankung bei unseren Patienten nicht dokumentieren, da zwei von ihnen nicht weiter verfolgt werden konnten und beim dritten keine Normalisierung der Blutglukosewerte erreicht wurde. Typischerweise handelt es sich bei den Patienten mit dieser Hepatopathie um nicht therapie-adhärenzte Diabetiker, was den Pathomechanismus weiter unterhält.

Im Gegensatz zu den meisten Fällen der NASH führt eine Normalisierung der Blutglukose bei intensivierter Insulintherapie bei Patienten mit Glykogen-Hepatopathie zur Normalisierung der erhöhten Leberwerte, der sonographischen Veränderungen und der Lebergrösse innerhalb von 4 bis 14 Wochen [3]. Dies konnte durch repetitive Leberbiopsien histologisch nachgewiesen werden [1]. NASH ist in 25 bis 35% der erwachsenen Patienten mit einer progressiven Leberfibrose vergesellschaftet. Die Glykogen-Hepatopathie ist höchstwahrscheinlich eine benigne Erkrankung, bei der man histologisch bis dato keine Fibrose zeigen konnte. In Lebertransplantationsregistern findet man unter den Ätiologien keine Glykogen-Hepatopathie, was ebenfalls gegen eine chronisch-progressive Erkrankung spricht. Allerdings bestehen bis heute keine Langzeituntersuchungen mit repetitiven Leberbiopsien und somit wenig Wissen über den natürlichen Verlauf der Erkrankung. Da weltweit nur wenige Fälle publiziert sind und wir davon ausgehen, dass die Erkrankung unterdiagnostiziert wird, möchten wir die Aufmerksamkeit für diese potentiell heilbare, reversible Form einer Lebererkrankung bei ungenügend kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 1 schärfen.

**Korrespondenz:**

Dr. med. Serge Hediger  
Spital Uster  
Brunnenstrasse 42  
CH-8610 Uster  
[serge.hediger@me.com](mailto:serge.hediger@me.com)

**Literatur**

- Torbenson M, Chen Y, Brunt E, Cummings O, Gottfried M, Jakate S, et al. Glycogenic Hepatopathy: An underrecognized hepatic complication of diabetes mellitus. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(4):508-13.
- Mandell F, Berenberg W. The Mauriac syndrome. *Am J Dis Child.* 1974;127(6):900-2.
- Munns CFJ, McCrossin RB, Thomsett MJ, Batch J. Hepatic glycogenesis: Reversible hepatomegaly in type 1 diabetes *J Paediatr Child Health.* 2000;36:449-52.
- Chatila R, West AB. Hepatomegaly and abnormal liver tests due to glycogenesis in adults with diabetes. *Medicine.* (Baltimore) 1996;75:327-33.

# Glykogen-Hepatopathie bei Diabetes mellitus Typ 1

Online-Version: Tabelle 2. Selektion repräsentativer Literatur zur Glykogen-Hepatopathie.

Autoren	Patienten	Erwachsen/ Kinder	DM Typ I/II/Unbekannt	Insulin Behandlung	Hepato- megalie	Erhöhte AST/ALT	Dokumentierte Verbesserung im Follow-up #
Evans et al.	4	1/3	4/0/0	4/4	4/4	NA	NA
Olsson et al.	4		3/1/0	3/3	3/3	4/4	NA
Nakamuta et al.	1	1/0	0/1/0	1/1	1/1	1/1	NA
Chatila and West [4]	11	8/3	6/3/2	11/11	9/11	9/11	11/11
Munns et al. [3]	3	0/3	3/0/0	3/3	3/3	3/3	3/3
Torres and Lopez	1	1/0	1/0/0	1/1	1/1	1/1	1/1
Carcione et al.	2	0/2	2/0/0	2/2	2/2	2/2	2/2
Abaci et al.	1	0/1	1/0/0	1/1	1/1	1/1	1/1
Torbensen et al. [1]	14	9/5	14/0/0	NA	9/14	11/14	3/14
Fridell et al.	2	2/0	2/0/0	NA	2/2	2/2	2/2
Tsujimoto et al.	1	1/0	0/1/0	1/1	1/1	1/1	1/1
Bassett et al.	1	1	1/0/0	1/1	0/1	1/1	1/1

DM: Diabetes Mellitus; I: Typ 1, II: Typ 2; AST/ALT: Aspartat-Aminotransferase/Alanin-Aminotransferase; NA, not available; # dokumentierte Verbesserung während Follow-up unter Normalisierung der Blutglukose (Leberwerte oder Histologie oder Lebergröße).