

Hyperbilirubinämie unklarer Genese

Molekulargenetische Diagnose des Gilbert-Syndroms (Mb. Meulengracht)

Das Gilbert-Syndrom ist eine häufige, autosomal-rezessiv vererbte Störung des Bilirubinmetabolismus. Etwa 10-15 % der nordeuropäischen Bevölkerung sind homozygote Träger einer strukturellen Variante des Uridindiphosphoglucuronat-Glucuronyltransferase A1 (UGT1A1)-Gens, die zu einer verringerten Aktivität des Enzyms führt. Die dadurch eingeschränkte Glucuronidierungsleistung der Leber führt zur Ausbildung des Leitsymptoms, dem Anstieg des indirekten Bilirubins im Serum.

Symptomatik

Zur Erstmanifestation kommt es meist ab dem 20. Lebensjahr. Die klinische Symptomatik ist unspezifisch und reicht von dyspeptischen Beschwerden über Kopfschmerzen und Müdigkeit bis zur depressiven Verstimmung. Charakteristischer Leitbefund des Gilbert-Syndroms ist eine geringe, chronische-rezidivierende Hyperbilirubinämie bei sonst unauffälligen Laborbefunden. Die Bilirubinkonzentration liegt meist zwischen 1 und 3 mg/dL, nur selten wird ein Wert von 6 mg/dL überschritten. Da es sich um eine Glucuronidierungsstörung handelt, überwiegt das indirekte Bilirubin. Zur Erhöhung der Bilirubinkonzentration im Serum kommt es insbesondere bei Hunger oder eingeschränkter Nahrungsaufnahme (Fasten). Auch der verstärkte Anfall von Bilirubin bei akuter oder chronischer Hämolyse kann zur klinischen Manifestation des Gilbert-Syndroms führen.

Diagnostik

Das Gilbert-Syndrom ist nicht heilbar. Eine spezifische Therapie ist nicht nötig, die gesundheitlichen Beeinträchtigungen sind gering. Eine eindeutige Diagnose ist dennoch erforderlich, um schwerwiegendere Erkrankungen auszuschließen. In der Regel handelt es sich um eine Ausschlussdiagnose nach Überprüfung differenzialdiagnostischer Alternativen. Die dazu durchgeführten Untersuchungen reichen von einfachen Laboranalysen bis zur Leberbiopsie. Der diagnostische Wert des Nicotinsäuretests als Provokationstest und des Phenobarbital-Tests, bei dem es durch eine Enzyminduktion zum Absinken des Bilirubins kommen soll, ist jedoch zweifelhaft, da nicht eindeutig zwischen Patienten mit Gilbert-Syndrom und Patienten mit anderen hepatobiliären Erkrankungen oder Gesunden differenziert werden kann.

Als Methode der Wahl steht jetzt eine molekulargenetische Untersuchung zur Verfügung.

Praktische Hinweise

Indikation:	unklare oder familiäre Hyperbilirubinämie		
Parameter:	Gilbert/Meulengracht Genmutation		
Material:	1 mL EDTA-Blut oder trockener Wangenschleimhautabstrich Abstrichbesteck (Art.-Nr. 203229) kostenfrei bei Intermed Service anfordern: freecall 08000 850-113 • freefax 08000 850-114		
Abrechnung:	EBM	32857	€ 143,70
	GOÄ (1,15-fach)	3920, 3922, 3926	€ 227,91
	Bitte Ausnahmekennziffer 32010 beachten. Abklärung des Verdachts auf eine genetische Erkrankung. Diese Untersuchung ist budgetbefreit.		

Pharmakogenetik

Die UDP-Glucuronosyltransferase 1 ist auch für die Glucuronidierung verschiedener Medikamente erforderlich. Für das Chemotherapeutikum Irinotecan wurde bei Patienten mit Gilbert-Syndrom eine erhöhte Toxizität nachgewiesen (Panzytopenie, ausgeprägte Diarrhoe). Ebenso wird bei anderen Medikamenten (Ethinylestradiol, Acetaminophen, TAS-103, Indinavir) ein veränderter Metabolismus diskutiert, der möglicherweise eine Dosisanpassung bei Patienten mit Gilbert-Syndrom erfordert.

Hämoglobin

↓ Hämoxygenase

Biliverdin

↓ Biliverdin-Reduktase

Bilirubin (indirekt) *wasserunlöslich* ↙

↓ UDP-Glucuronosyltransferase 1 (UDP-GT1)

Bilirubin (direkt) *wasserlöslich*

↓

Ausscheidung Galle / Urin

Gilbert-Syndrom: genetisch bedingte, verminderte Aktivität der UDP-GT1 führt zum Anstieg des indirekten Bilirubins

Normalbefund

TTGCCATATATATATATAAAGTAG...ATG
(TA)₆ Startcodon

Gilbert-Syndrom

TTGCCATATATATATATATAAAGTAG...ATG
(TA)₇ | Startcodon
TA-Insertion

Schematische Darstellung der Promotorregion des Exons UGT1A vor dem Startcodon ATG. Kommt es zu einer Insertion von zwei Basen in der sog. TATAA-Box, so wird das Gen nicht mehr optimal abgelesen. Dementsprechend wird weniger Enzym in der Zelle gebildet, und damit ist auch die Kopplung von Glucuronsäure an Bilirubin vermindert.

(aus: Kraemer D und Scheurlen M, Med. Klinik 2002)

Literatur

- Literatur zu diesem Thema übersenden wir Ihnen gern.

Telefon: 04152 848-190 • Fax: 04152 848-490 • e-mail: marketing@ladr.de

Haben Sie Fragen zu diesem Thema? Ihr LADR-Labor berät Sie gern.



	Praxis	Telefon	Telefax
■ Baden-Baden	Dr. Röck, Dr. Löbel & Kollegen	07221 2117-0	07221 2117-77
■ Braunschweig/Salzgitter	Herr John	0531 22088-0	0531 22088-88
■ Bremen-Mitte	Prof. Dr. Klouche & Prof. Dr. Rothe	0421 22270-0	0421 22270-27
■ Bremen-Süd	Dr. Sandkamp, Herr Köster, Dr. Hiller	0421 5725-0	0421 571249
■ Dortmund/Arnsberg	Dr. Neef	02932 931885-0	02932 931885-2
■ Geesthacht	Dr. Kramer & Kollegen	04152 803-0	04152 76731
■ Hannover	Dr. Emami & Dr. Sloot	0511 901361-1	0511 901361-9
■ Köln	Dr. Boogen	0221 935556-0	0221 935556-99
■ Kyritz	Dr. Haßfeld	033971 895-0	033971 895-20
■ Plön	Dr. Krenz-Weinreich & Dr. Schulze	04522 504-0	04522 504-82
■ Rendsburg	Dr. Wrigge	04331 708202-0	04331 70820-22

Laborärztliche Arbeitsgemeinschaft für Diagnostik und Rationalisierung e. V.
Lauenburger Straße 67 • 21502 Geesthacht • Telefon 04152 848-190 • Telefax 04152 848-490
E-Mail: marketing@ladr.de • Internet: www.ladr.de