

# Differenzialdiagnose des Ikterus

**Elmar Aigner**

**UK Innere Medizin I**

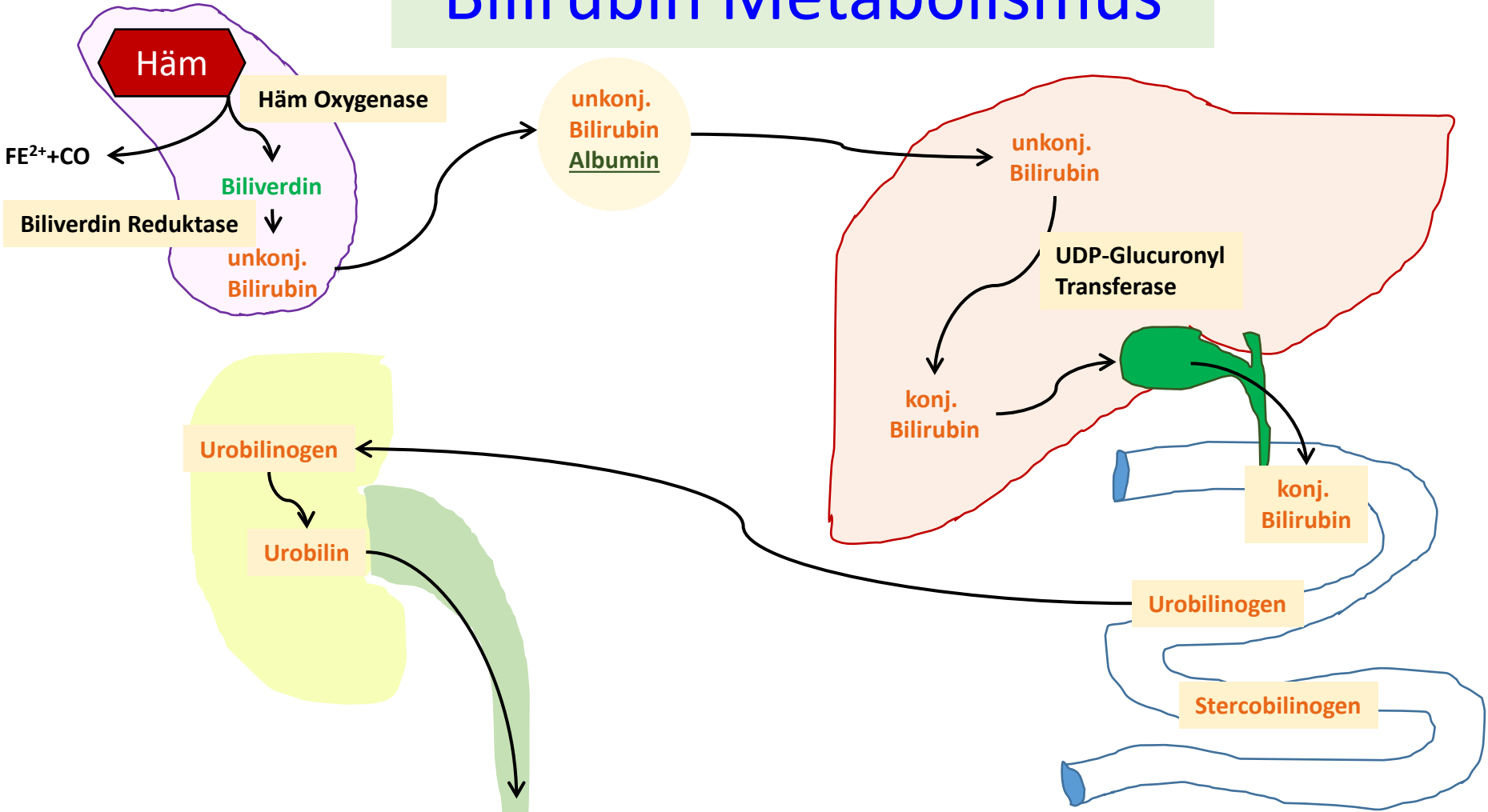
**PMU/SALK Salzburg**

# Trupial – Icterus icterus



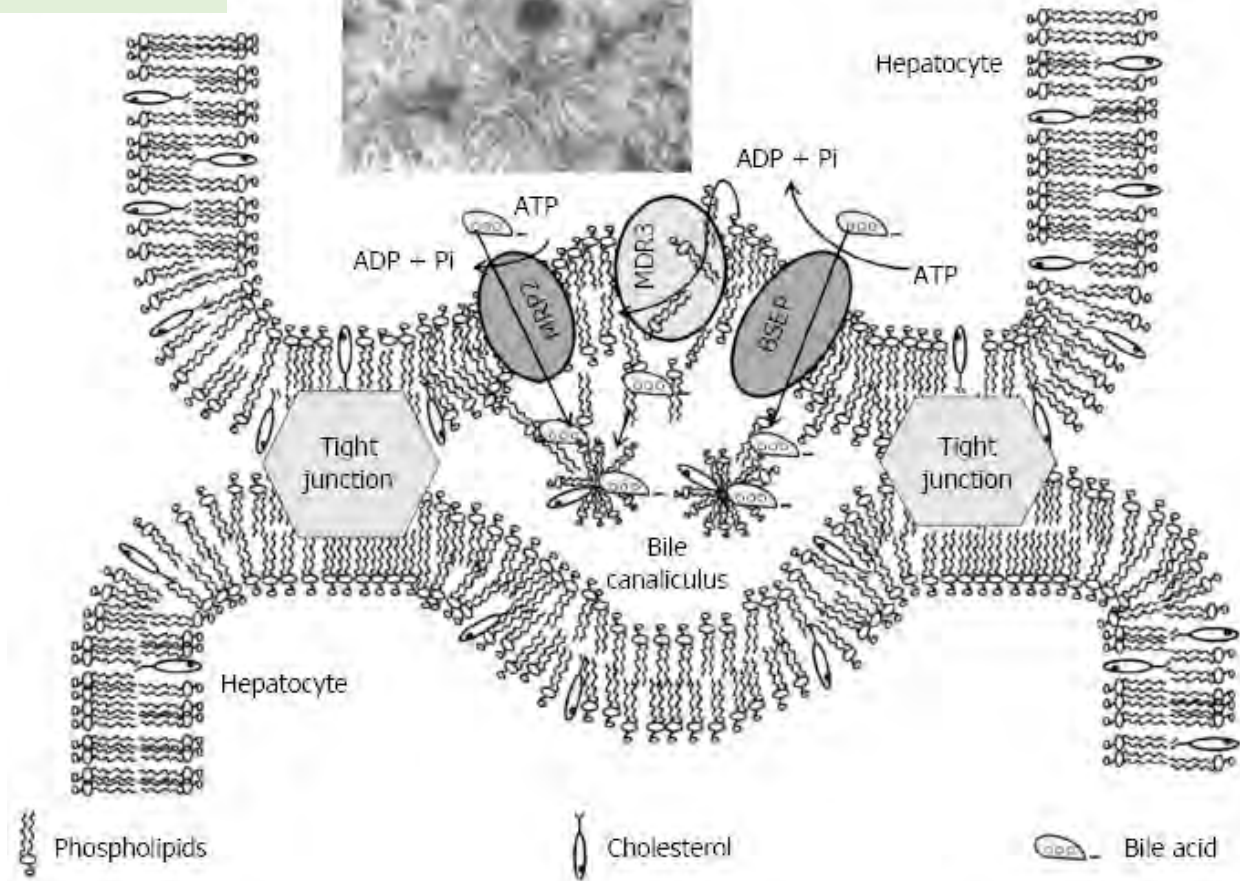
- [Antillentrupial](#) (*Icterus dominicensis*)
- [Bahamatrupial](#) (*Icterus northropi*)
- [Baltimoretrupial](#) (*Icterus galbula*)
- [Bindentrupial](#) (*Icterus maculialatus*)
- [Braunkopftragupial](#) (*Icterus bonana*)
- [Bullock-Trupial](#) (*Icterus bullockii*)
- [Epaulettentrupial](#) (*Icterus cayanensis*)
- [Campotrupial](#) (*Icterus jamaicaii*)
- [Orangerückentrupial](#) (*Icterus croconotus*)
- [Gartentrupial](#) (*Icterus spurius*)
- [Gelbschwanztrupial](#) (*Icterus mesomelas*)
- [Goldkappentrupial](#) (*Icterus chryscephalus*)
- [Goldtrupial](#) (*Icterus auratus*)
- [Jamaicatrupial](#) (*Icterus leucopteryx*)
- [Maskentrupial](#) (*Icterus cucullatus*)
- [Montserrattrupial](#) (*Icterus oberi*)
- [Orangebrusttrupial](#) (*Icterus nigrogularis*)
- [Orangekopftragupial](#) (*Icterus auricapillus*)
- [Weißflügeltrupial](#) (*Icterus icterus*)
- [Pirotrupial](#) (*Icterus pustulatus*)
- [Santa-Lucia-Trupial](#) (*Icterus laudabilis*)
- [Schwarzflügeltrupial](#) (*Icterus chrysater*)
- [Schwarzkehltrupial](#) (*Icterus gularis*)
- [Schwarzkleidtrupial](#) (*Icterus prothemelas*)
- [Schwarzkopftragupial](#) (*Icterus graduacauda*)
- [Schwarzrückentrupial](#) (*Icterus abeillei*)
- [Scott-Trupial](#) (*Icterus parisorum*)
- [Tropfentrupial](#) (*Icterus pectoralis*)
- [Waglertrupial](#) (*Icterus wagleri*)
- [Weißschwingentrupial](#) (*Icterus graceannae*)

# Bilirubin Metabolismus



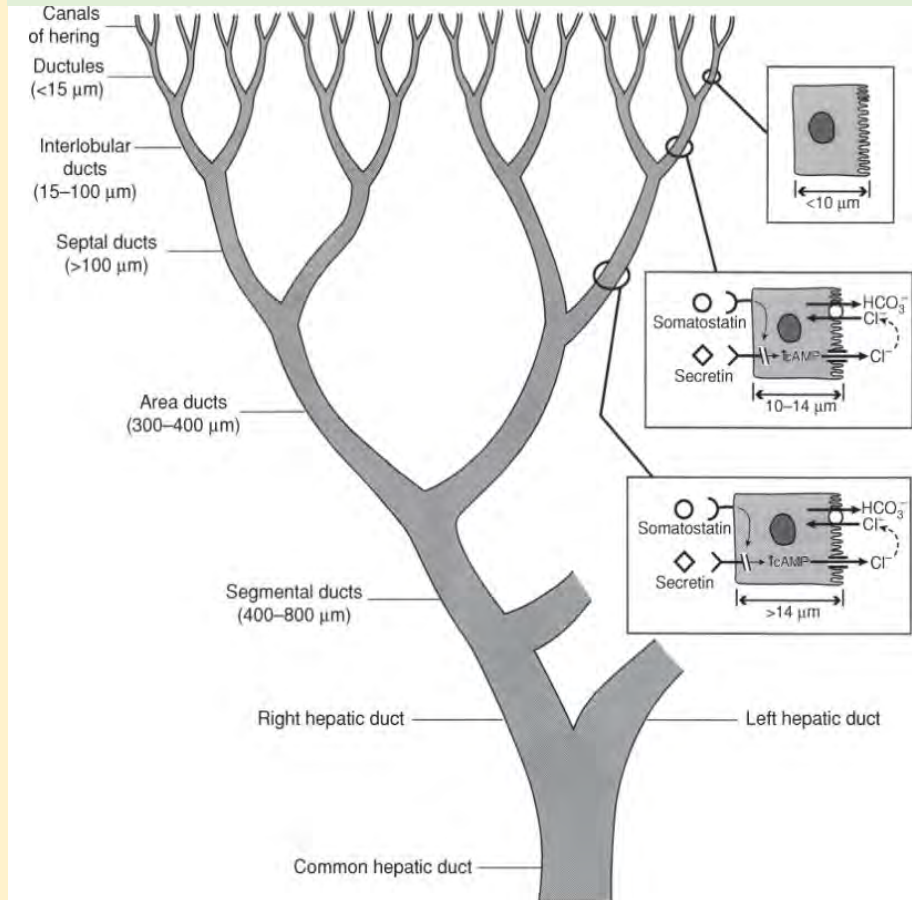
# Gallensynthese

Electron microphotography of bile canaliculus



# Cholestase

- ✓ Abnorme Gallezusammensetzung MDR3 Defizienz (PC-Sekretion, LPAC-Syndrom)
- ✓ Sepsis
- ✓ verminderte Bicarbonat Sekretion (AE2,CFTR)
- ✓ Xenobiotika (med.-tox. Cholestase, vanishing bile duct syndrome)
- ✓ primär biliäre Zirrhose
- ✓ Schock, Ischämie
- ✓ Cholangitis
- ✓ primär und sekundär sklerosierende Cholangitis
- ✓ Obstruktion, Ligatur



Abklärung

# 1) Abklärung - Labor

- **Bilirubin**

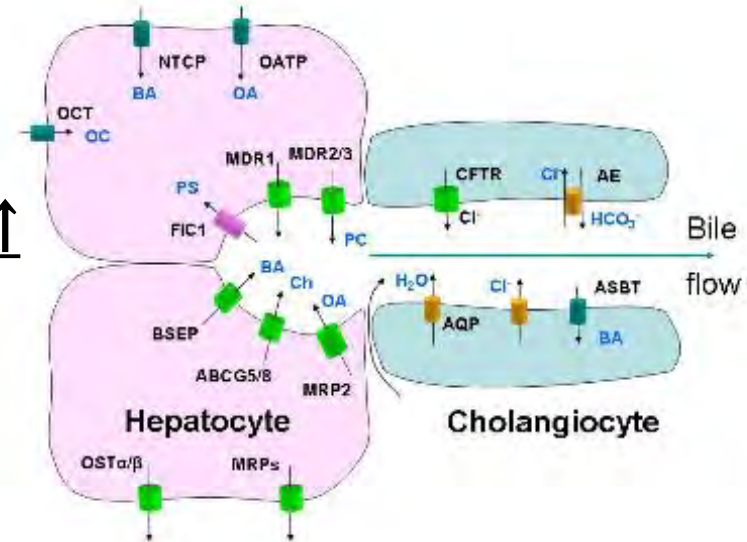
- gesamt
- konjugiert und unkonjugiert

- **kanalikuläre Plasmamembran-Enzyme**↑

- Alkalische Phosphatase
- Gamma-Glutamyltranspeptidase

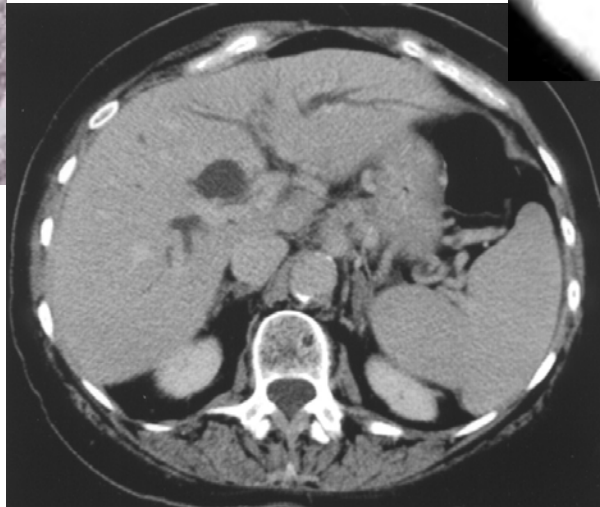
- **Hepatozelluläre Schädigung**

- AST – Aspartat-Aminotransferase
- ALT – Alanin-Aminotransferase
- GLDH – Glutamat-Dehydrogenase



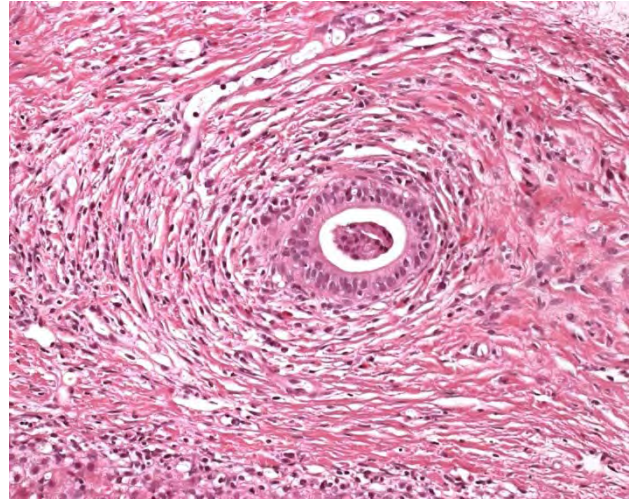
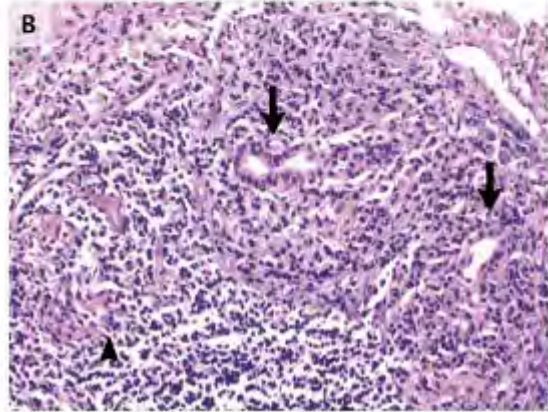
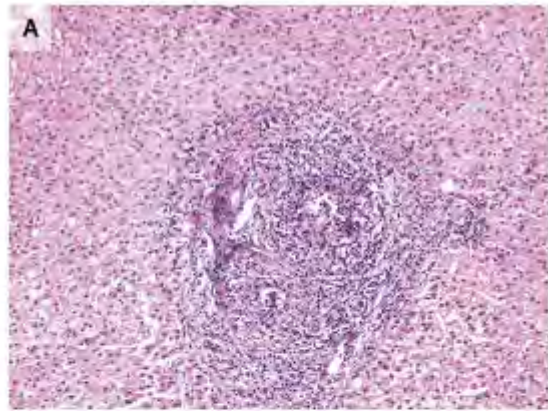
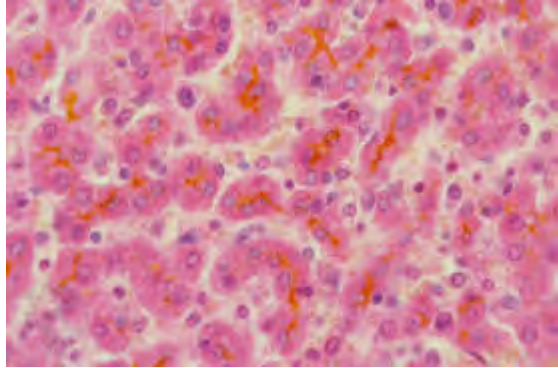


## 2) Abklärung - Bildgebung





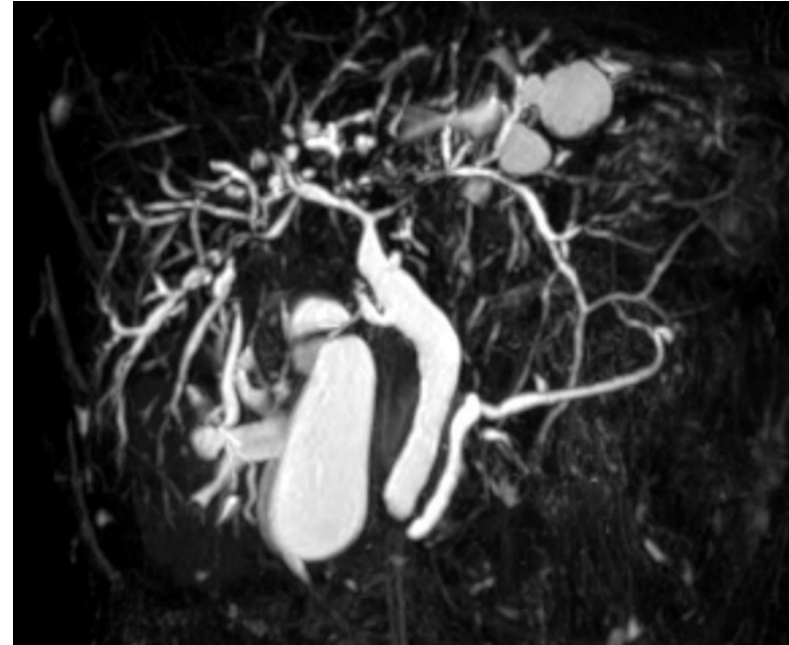
### 3) Abklärung - Histologie



- weiblich, geb. 1947
- EV 11/17, Müdigkeit, AP und GGT seit 2 Jahren progredient
- AMA positiv, fehlendes Ansprechen auf UDCA

#### Verlauf: Alk. Phosphatase

Erstprobeneingang	Wert		Einheit	Referenzwerte
20.09.2018 12:24 (18/4151748/ZLA)	477	↑	U/l	35-104
28.05.2018 09:31 (18/1089276/ZLA)	423	↑	U/l	35-104
21.05.2018 14:32 (18/4083180/ZLA)	520	↑	U/l	35-104
30.03.2018 11:13 (18/1055705/ZLA)	447	↑	U/l	35-104
26.02.2018 11:04 (18/1035223/ZLA)	391	↑	U/l	35-104
27.11.2017 10:03 (17/1188926/ZLA)	407	↑	U/l	35-104



- **männlich, 1994, Student**

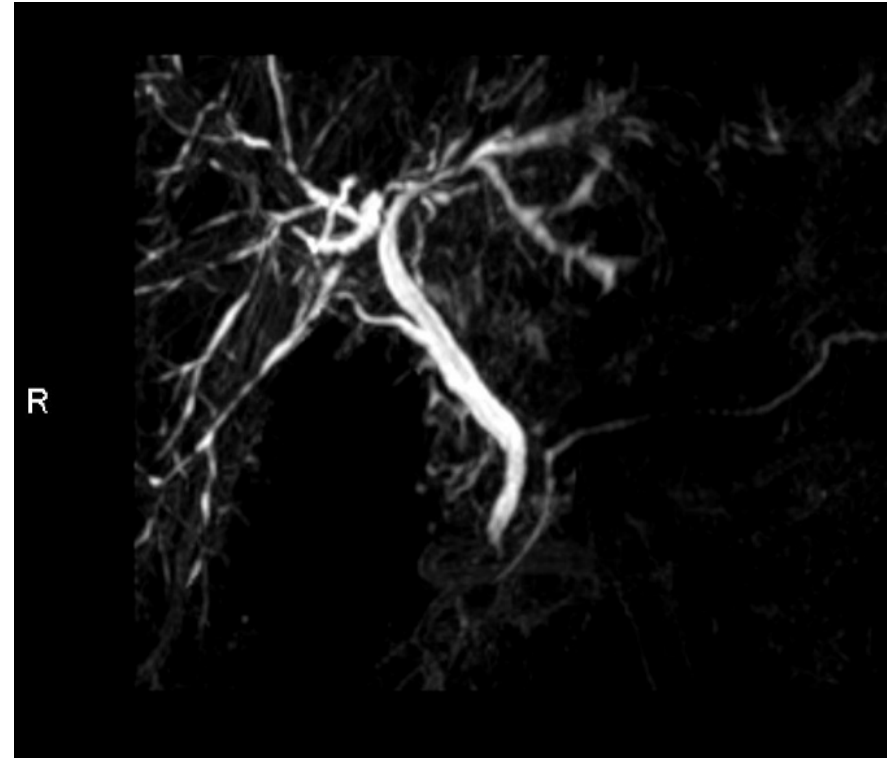
- Autoimmunhepatitis Typ I, SLA positiv, ED 9/2015
- Colitis ulcerosa (aktive Erkrankung Mai 2017 bei letzter Coloskopie)
- Wahrscheinlich bestehende MCTD (mixed connective tissue disease)
- MRCP unauffällig

❖ Leberbiopsie 2015 – AIH

❖ lfd Therapie AZA, UDCA, Mesalazin

❖ Ansteigende Transaminasen und Cholestaseparameter ALT 80=>190; AP 150 => 300

- ??Medikamenten-NW? unzureichende Wirkung?
- Re-Biopsie?



# Erstvorstellung 1/17

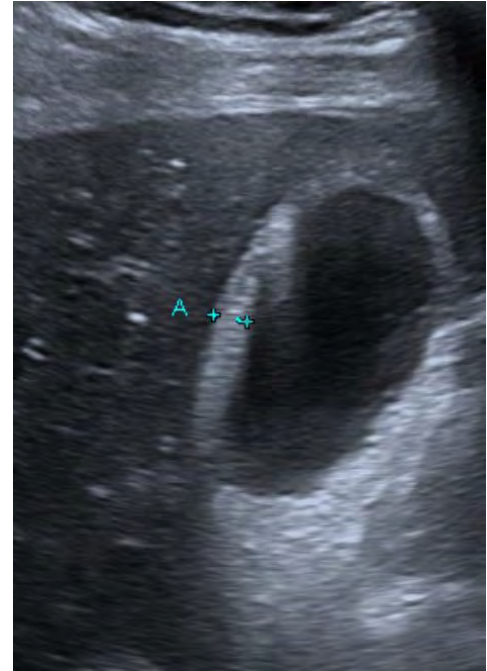
- ✓ Männlich, geb. 1970
- ✓ keine FK, FA bland, moderat Alkohol, Nichtraucher
- ✓ Industrie Baumaschinen Servicetechniker
  
- ✓ Aufnahme am WE mit **Ikterus und re. OB-Schmerzen**
- ✓ ca. **4 Wochen** Abgeschlagenheit, red. Appetit ohne organspezifische Symptomatik

# Labor

KLINISCHE CHEMIE (ZL)			
#Chlorid	101		mmol/l
#Kalium im Plasma	3.7		mmol/l
#Natrium	140		mmol/l
#Harnstoff	19		mg/dl
#Kreatinin	0.9		mg/dl
#eGFR	>70		ml/min/KO
	errechnete Glomeruläre Filtrationsrate		
#Calcium	2.42		mmol/l
#Total-Protein/Plasma	7.4		g/dl
#Glukose	112	↑	mg/dl
#CRP	0.6		mg/dl
#Bilirubin (gesamt)	7.0	↑	mg/dl
#Bilirubin (direkt)	6.2	↑	mg/dl
#GOT (AST)	90	↑	U/l
#GPT (ALT)	187	↑	U/l
#LDH	250	↑	U/l
#Alk. Phosphatase	476	↑	U/l
#Gamma-GT	834	↑	U/l
#Cholinesterase	5.8		U/ml
#Amylase	49		U/l
#Lipase	28		U/l



# Sonografie



## Beurteilung

Wandverdickte Gallenblase - bei entsprechender Klinik vereinbar mit Cholecystitis.

Kein Nachweis einer Cholezystolithiasis.

Cholangiektasien im linken Leberlappen.

Der DHC nicht eindeutig darzustellen.

# ERCP – hochgr. V.a. PSC





# Erweitertes Labor

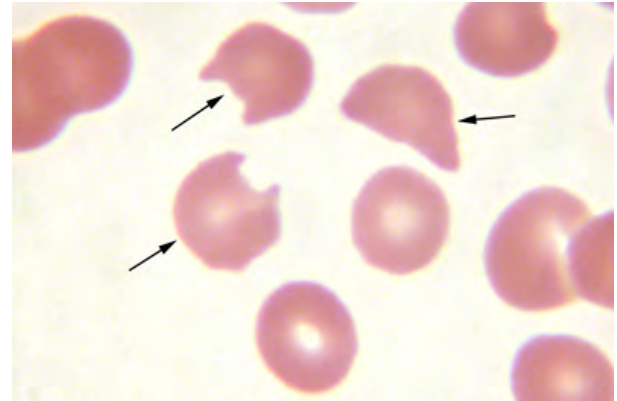
		Serum: Autoantikörper (DE)			
		ANA / IF			negativ
Albumin	3.4-5.0	g/dl	3.90		negativ
IgG	700-1600	mg/dl	<b>1940.00</b>	!	negativ
IgA	70-500	mg/dl	248.00		negativ
IgM	40-230	mg/dl	83.00		negativ
IgG-Subklasse 1	405-1011	mg/dl	<b>1020.00</b>	!	negativ
IgG-Subklasse 2	169-786	mg/dl	<b>858.00</b>	!	negativ
IgG-Subklasse 3	11.0-85.0	mg/dl	71.30		negativ
IgG-Subklasse 4	3.0-201.0	mg/dl	<b>824.00</b>	!	negativ
		c-ANCA / IF			negativ
		Proteinase 3 AK / FC			negativ
					Messwert: 0.9 IU/ml
		Myeloperoxidase AK / FC			negativ
					Messwert: 0.1 IU/ml
		ASCA-IgG / ELISA	<10	U/ml	7.40
		ASCA-IgA / ELISA	<10	U/ml	1.00

# Ikterus bei unauffälliger Bildgebung



# Hämolyse – vermehrte Bilirubinproduktion

- ✓ LDH, Haptoglobin
- ✓ Blutbild, Ausstrich, Retikulozyten
- ✓ Anämie, Splenomegalie



# Bilirubin Konjugation

## Vorgeschichte / aktueller Beobachtungsgrund

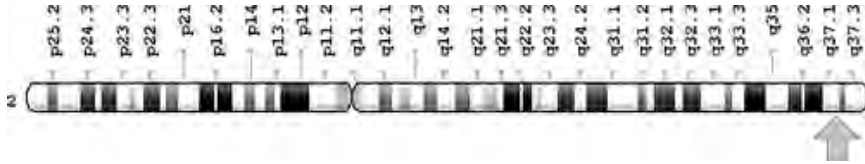
Subjektiv geht es Herrn Tosun sehr gut. Er berichtet über vermehrte Müdigkeit wobei dies wahrscheinlich adäquat zum reduzierten Schlaf und dem doch vermehrten beruflichen Stress bei Selbständigkeit entspricht. Rezent wurde eine Ciscutantherapie indiziert über den behandelnden Dermatologen.

## Befunde

FibroScan: CAP 100 db/m, Elastizitätsmedianwert 4,3 kPa, IQR 1,3 kPa/30 %

Laborwerte von 04.05.2018 bis 16.05.2018				
Total-Protein/Plasma	6.5-8.5	g/dl	7.40	
CRP	<0.6	mg/dl	<0.1	
Harnsäure	3.5-7.0	mg/dl	4.70	
Phosphor	0.65-1.30	mmol/l	0.88	
Magnesium	0.73-1.06	mmol/l	0.80	
Bilirubin (gesamt)	0.2-1.2	mg/dl	12.10	!
Bilirubin (direkt)	<0.3	mg/dl	0.40	!
GOT (AST)	10-50	U/l	41.00	
GPT (ALT)	10-50	U/l	48.00	
Alk. Phosphatase	40-129	U/l	83.00	
Gamma-GT	10-66	U/l	59.00	

# Mb. Meulengracht – UGT1A1



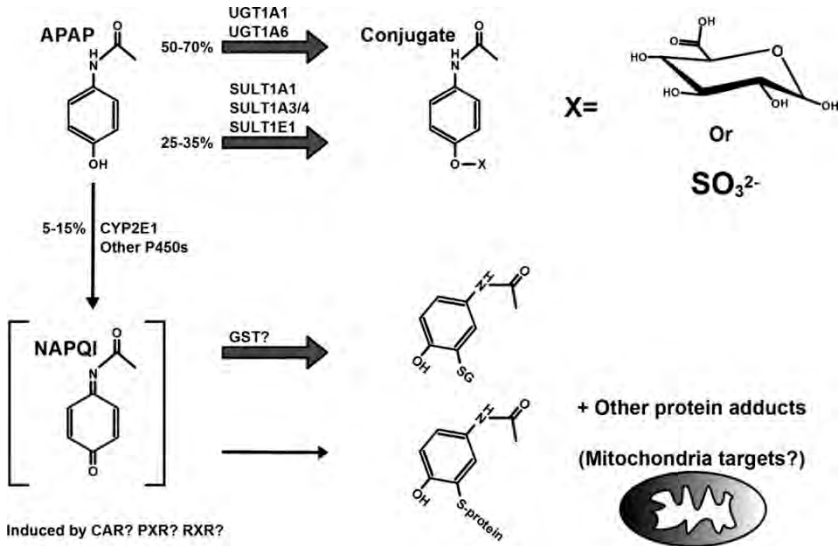
## HEPATOLOGY



HEPATOLOGY, VOL. 67, NO. 4, 2018

## Systemic Regulation of Bilirubin Homeostasis: Potential Benefits of Hyperbilirubinemia

Ryoichi Fujiwara,<sup>1,3</sup> Mathias Haag,<sup>1,4</sup> Elke Schaeffeler,<sup>1,4</sup> Anne T. Nies,<sup>1,4</sup> Ulrich M. Zanger,<sup>1,4</sup> and Matthias Schwab<sup>1,2,5,6</sup>



potenziell positive Wirkungen der milden konjugierten Hyperbilirubinämie?

# Bilirubin Export



# ARZTBRIEF HEPATOLOGISCHE AMBULANZ

Sehr geehrter Herr Dr. Lengauer,

## Diagnosen

- Hinweis für Leberparenchymschaden - Fibroscan 9,3 kPa - unklare Ätiologie
- Belastungshypertonie
- Substituierte Hypothyreose
- unklare Oberbauchbeschwerden
- Verdacht auf small fiber Polyneuropathie der Extremitäten

## Vorgeschichte / aktueller Beobachtungsgrund

**Anamnese:** Bei der Patientin bestehen seit ca. 1 Jahr Oberbauchschmerzen, welche berichtetermaßen konstant vorhanden sind, jedoch in der Intensität variieren. Es handelt sich um ein Stechen, Brennen, Druck, krampfartige Komponente nicht vorhanden. Die Patientin berichtet darüber hinaus, dass die Belastbarkeit seit Sommer 2015 mit rascherer Ermüdung / Atemnot reduziert sei. Es besteht darüber hinaus eine Temperaturmissempfindung an den Fußsohlen, im Rahmen einer neurologischen Abklärung an der Christian-Doppler-Klinik wurde der Verdacht auf eine small-fiber Polyneuropathie geäußert. In der durchgeführten Ergometrie zeigte sich unter Belastung ein rascher Anstieg des Blutdruckes, darüber hinaus ist eine Hypercholésterinämie bekannt. Bei Erhöhung von Koproporphyrin im Harn wurde der Verdacht auf das Vorliegen einer Porphyrrie geäußert.

**Familienanamnese:** Vater Myokardinfarkt, 3x Stents, Hypercholesterinämie; Mutter arterielle Hypertonie

**Frühere Operationen:** Sektio

**Transfusionen:**

**Blutspenden:** negativ

**Plasmaspenden:** negativ

**Drogenanamnese:** negativ

**Hepatitis:** nicht erinnerlich

**Alkohol:** abends ein kleines Bier

**Nikotin:** negativ

Parameter	Normbereich	Einheit	Erster Wert
<b>Medizinische Validierung</b>			
Medizinisch validiert:			
<b>Klinische Chemie (M1)</b>			
Chol.	100-190	mg/dl	232.00 !
LDL-Chol.	50-115	mg/dl	124.00 !
LDL-Chol. ber.	50-115	mg/dl	138.00 !
HDL-Chol.	45-100	mg/dl	75.00
nonHDL-Chol.		mg/dl	156.50
Triglyceride	<150	mg/dl	90.00
Apo A-1	140-225	mg/dl	200.00
Apo-B	60-105	mg/dl	93.00
Lp (a)	<75.0	nmol/l	4.60
Glukose nüchtern	76-100	mg/dl	87.00

<b>Nuklearmedizin (NU)</b>			
TSH	0.50-4.20	mU/L	0.69

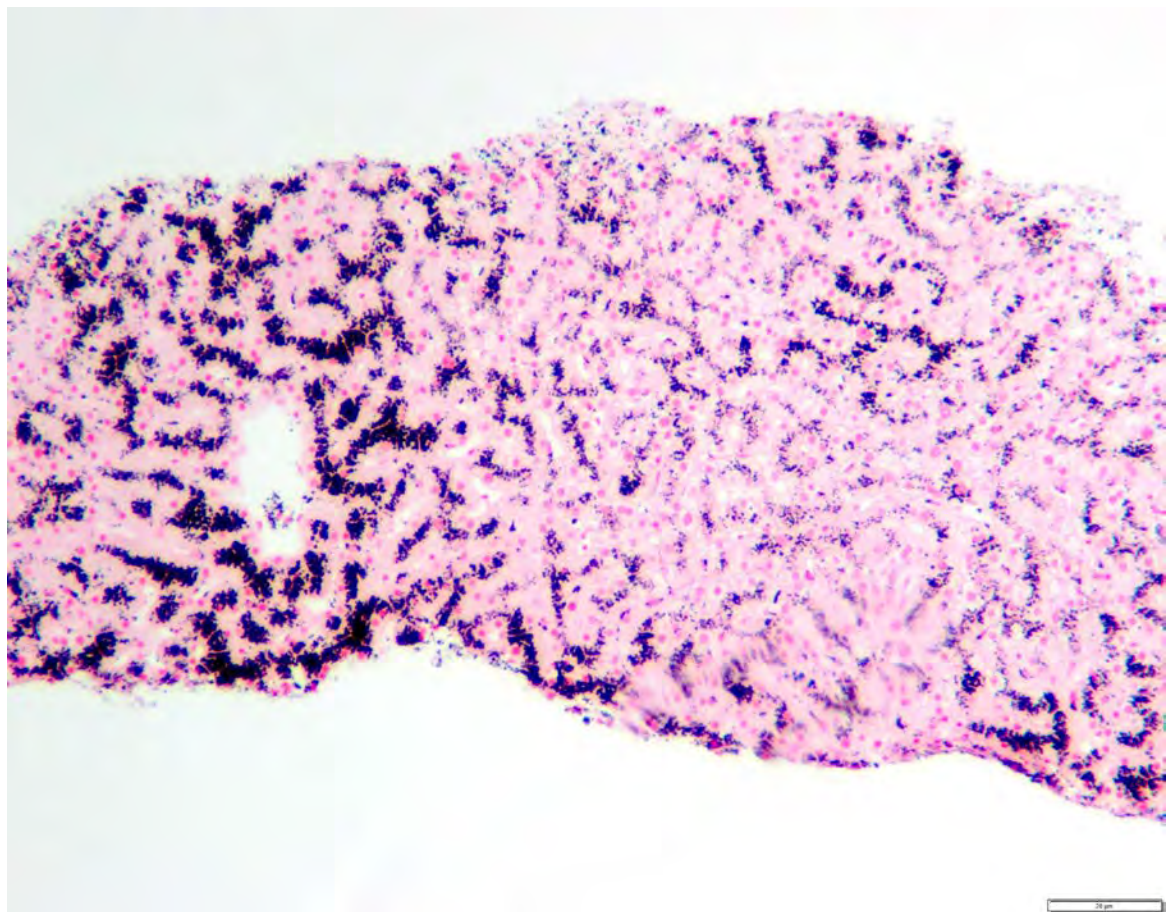
<b>KLINISCHE CHEMIE (ZL)</b>			
Chlorid	97-108	mmol/l	102.00
Bicarbonat	21-28	mmol/l	25.00
			Methode nicht nach ISO 15189 akkreditiert
Kalium im Plasma	3.6-5.0	mmol/l	4.40
Natrium	135-148	mmol/l	141.00
Harnstoff	10-50	mg/dl	28.00
Kreatinin	0.5-1.1	mg/dl	0.60
eGFR		ml/min/ KO	>70 errechnete Glomeruläre Filtrationsrate bezogen auf 1,73m2 (KO)
Calcium	2.13-2.63	mmol/l	2.38
Total-Protein/Serum	6.2-8.2	g/dl	6.80
Total-Protein/Plasma		g/dl	—
CRP	<0.6	mg/dl	<0.6
Harnsäure	2.0-6.4	mg/dl	5.50
Bilirubin (gesamt)	0.2-1.2	mg/dl	1.50 !
GOT (AST)	10-35	U/l	24.00
GPT (ALT)	10-35	U/l	22.00
LDH	135-225	U/l	181.00
Alk. Phosphatase	35-104	U/l	58.00

Auftragsnummer	Referenzbereich	Einheit	6774/CDK	2965/CDK	7911/CDK	0588/CDK	4537/CDK	4212/CDK	5243/CDK
Erstprobeneingang			12.01.2006	12.01.2006	23.01.2006	14.02.2006	14.02.2006	17.03.2006	27.03.2006
			08:13	08:13	08:07	07:26	11:28	07:02	10:54
befundendes Labor			NELAB	NELAB	NELAB	NELAB	NELAB	NELAB	NELAB

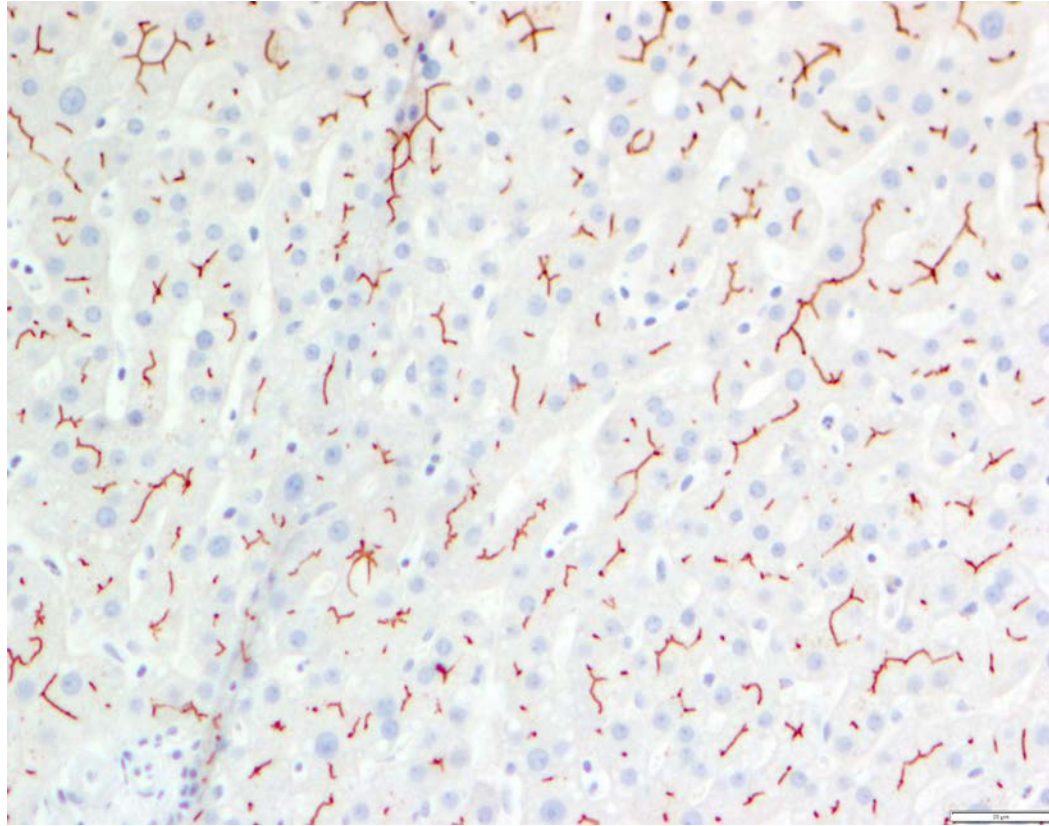
xxx leerer		/µl		NEG			NEG		
Analysencode xxx									

### KLINISCHE CHEMIE (CDK)

Natrium	135-145	mmol/l	138						
Kalium	3.50-5.10	mmol/l	4.19						
Chlorid	98-108	mmol/l	100						
Calcium	2.15-2.55	mmol/l	2.31						
Magnesium	0.70-1.05	mmol/l	0.70						
Phosphor	0.87-1.45	mmol/l	1.30						
<b>Gesamteiweiß</b>	6.60-8.70	g/dl	5.60↓						
Glucose	70-100	mg/dl	74						
Harnstoff	10.0-40.0	mg/dl	17.0						
Creatinin	0.51-0.95	mg/dl	0.54						
<b>Bilirubin gesamt</b>	0.00-1.10	mg/dl	2.92↑		2.31↑	2.60↑		3.37↑	3.00↑
<b>Bilirubin direkt</b>	0.00-0.20	mg/dl						2.06↑	1.91↑

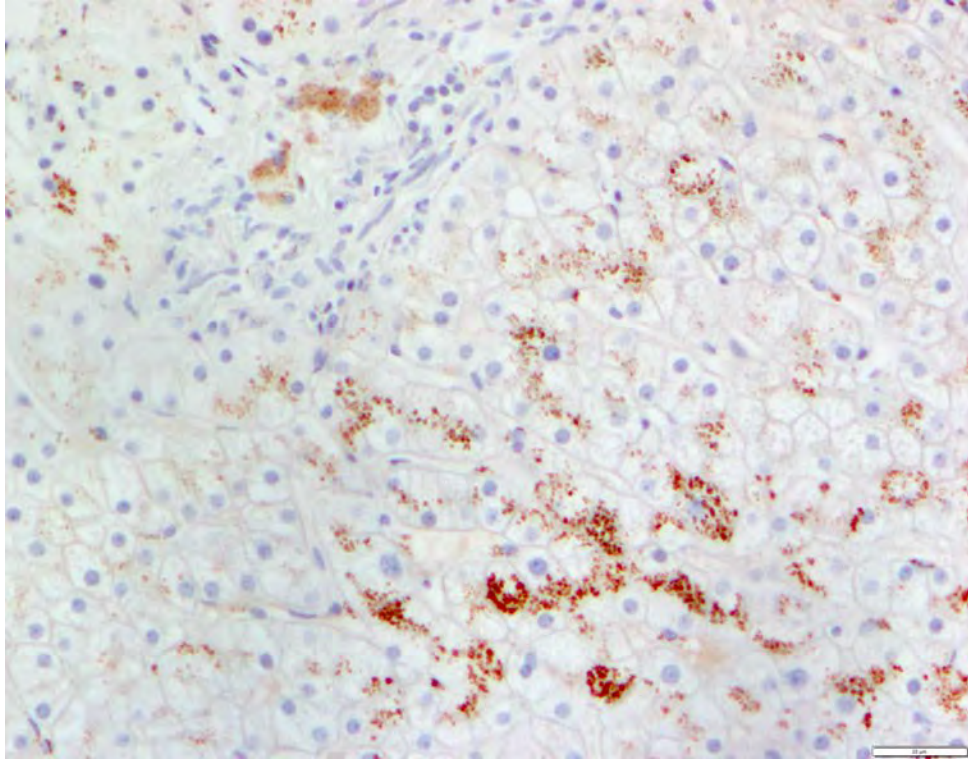


# MRP2 Immunhistochemie (Kontrolle)





# MRP2 Immunohistochemie (Patientin)



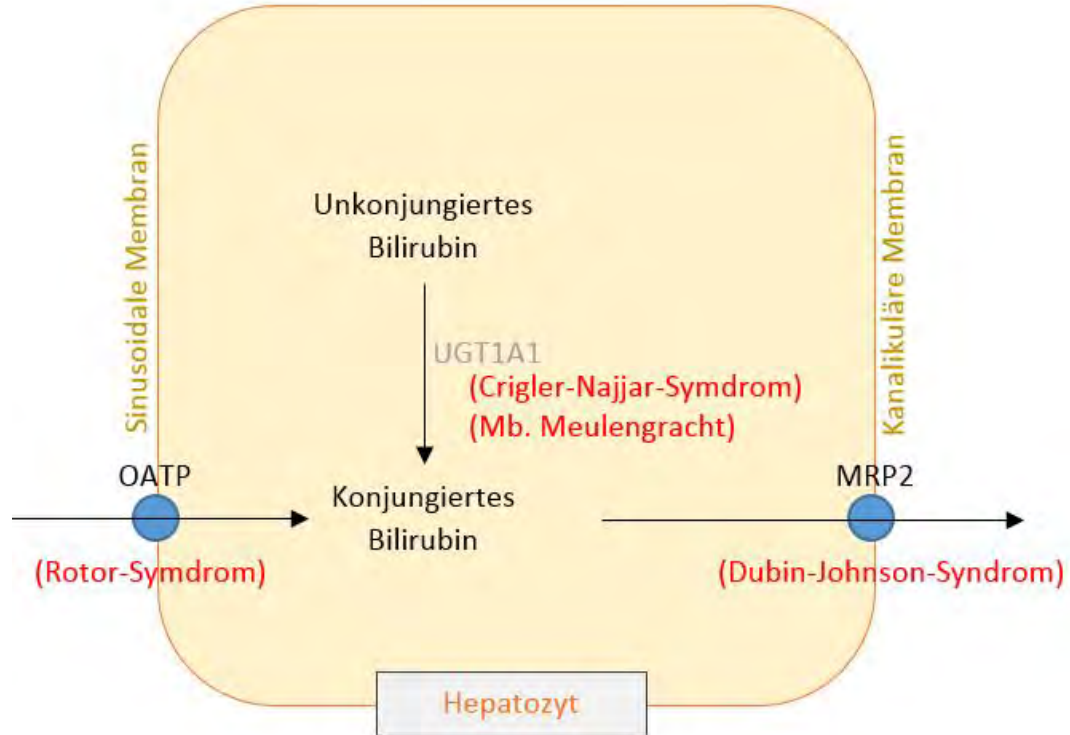
## Vorgeschichte / aktueller Beobachtungsgrund

Frau Ahmadi kommt zur Beurteilung einer ausgeprägten Hyperbilirubinämie. Diese war bereits im Rahmen der Schwangerschaft vor 2 Jahren auffällig gewesen. Rückblickend soweit fremdanamnestisch eruierbar hatte die Patientin schon immer einen gelblich verfärbten Hautteint. Die Patientin leidet zusätzlich unter vermehrtem

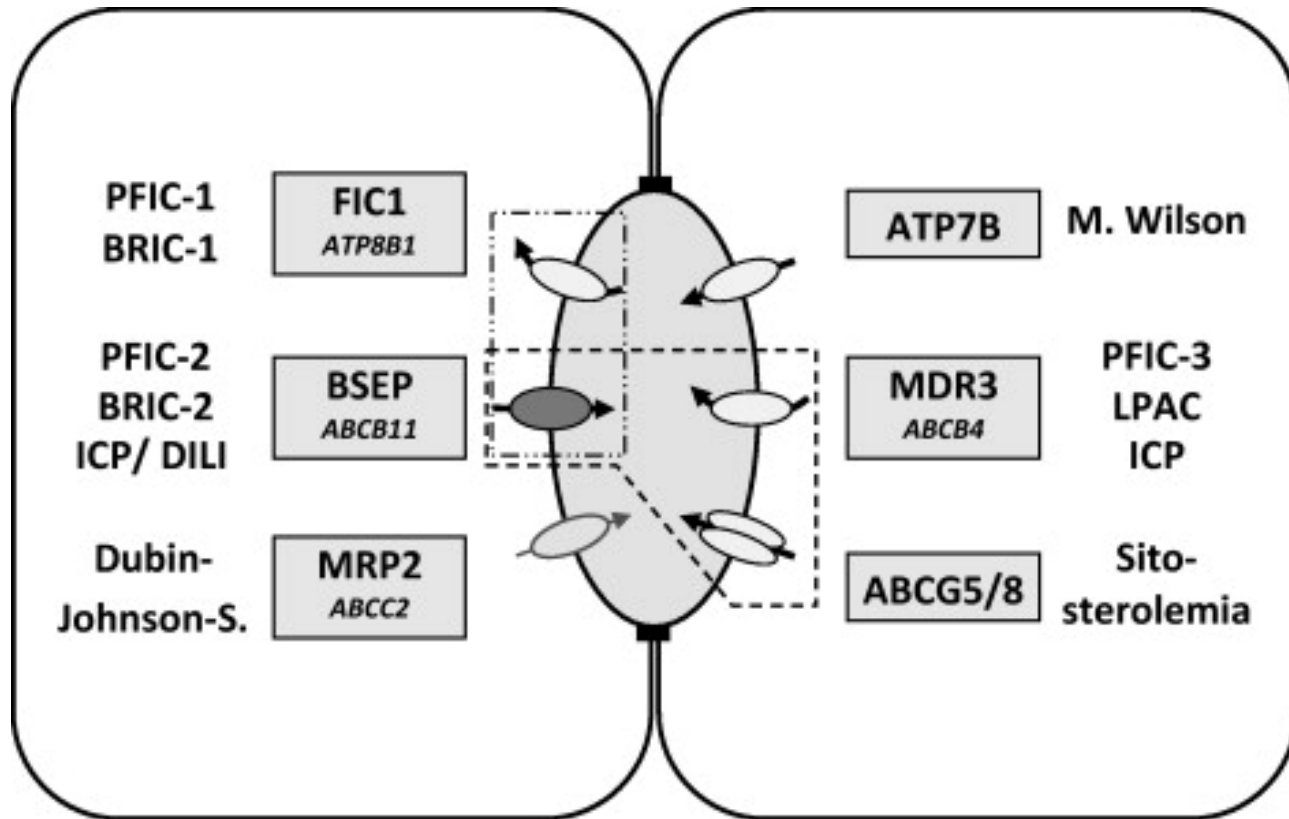
**Fibroscan: CAP 172 dB/m, Elastizitätsmedian 6,1 kPa, IQR 1,5 kPa/25 %**

und darunter ist es zu einer Besserung desselben gekommen.

Bilirubin (gesamt)	0.2-1.2	mg/dl	<b>5.00</b>	
Bilirubin (direkt)	<0.3	mg/dl	<b>4.30</b>	
Heptacarboxyporphyr.	<5.0	µg/24h	1.00	
Hexacarboxyporphyrin	<5.0	µg/24h	<b>6.90</b>	!
Pentacarboxyporphyr.	<5.0	µg/24h	2.00	
Koproporphyrin I	<25.0	µg/24h	<b>199.80</b>	!
Koproporphyrin III	<75.0	µg/24h	<b>86.00</b>	!







GOT (AST)	10-35	U/l					39↑
GPT (ALT)	10-35	U/l					30
LDH	135-225	U/l					249↑
Alk. Phosphatase	35-104	U/l					320↑
Gamma-GT	5-39	U/l					24
Bilirubin (gesamt)	0.2-1.2	mg/dl					14.5↑
Bilirubin (direkt)	<0.3	mg/dl					12.6↑

- ✓ 54-jährige Frau, seit 5 Wochen progr. Ikterus, Pruritus!!
- ✓ erstmals vor ca 18 Jahren ikterische Episode, seither 6x
- ✓ selbstlimitiert und nur von einigen Wochen Dauer
- ✓ Aktuell stärker ausgeprägt und noch immer progredient

**=> benigne rezurrente intrahepatische Cholestase, ATB8B1**

Leberbiopsiezylinder mit erhaltener Läppchenarchitektur. Die Portalfelder normal breit ohne gesteigerte Entzündungsinfiltration, regelrechte portale Gebilde. **Die interlobulären Gallengänge ohne entzündliche Veränderungen und ohne eine periduktuläre Fibrose.** Es zeigen sich duktiläre Proliferate. Die Hepatozyten in Zelllagen überwiegend wie bei Regeneration in Doppelreihen angeordnet. **Zentroazinär betont zeigt sich eine ausgeprägte duktiläre und hepatozelluläre Cholestase.** Das Kupferzellsystem ist diffus und kräftig aktiviert. Vereinzelt zeigen sich Kernglykogenosen wie bei Prädiabetes oder Diabetes. Negative Eisenreaktion.

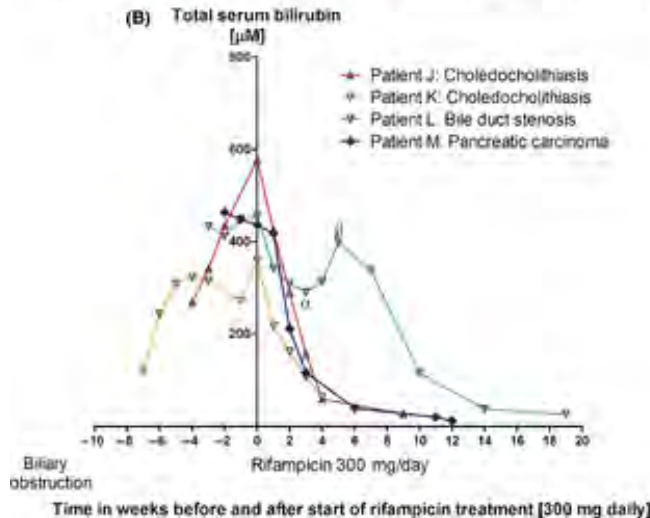
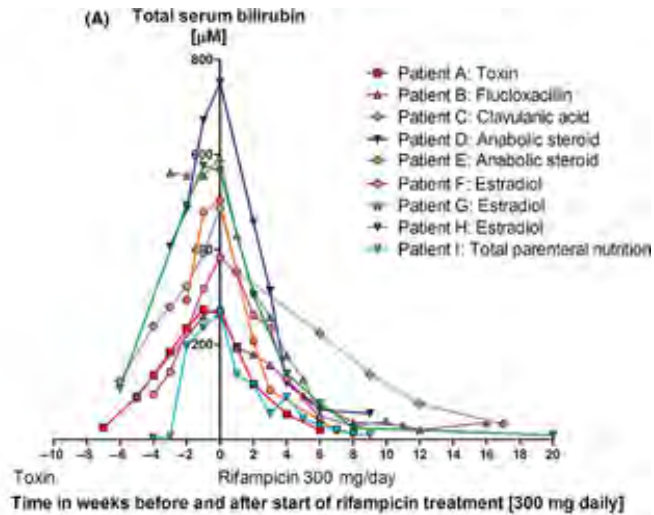


### Verlauf: Bilirubin, gesamt

Erstprobeneingang	Wert	Einheit	Referenzwerte
24.09.2018 10:08 (60016130/HA)	20.5	mg/dl	0.0 - 1.1
06.09.2018 11:03 (60015133/HA)	17.8	mg/dl	0.0 - 1.1
31.08.2018 09:12 (60014787/HA)	16.0	mg/dl	0.0 - 1.1
29.08.2018 07:43 (60014584/HA)	14.8	mg/dl	0.0 - 1.1
27.08.2018 09:17 (60014485/HA)	14.1	mg/dl	0.0 - 1.1
23.08.2018 08:04 (60014285/HA)	11.9	mg/dl	0.0 - 1.1
22.08.2018 08:21 (60014216/HA)	12.2	mg/dl	0.0 - 1.1
21.08.2018 08:45 (60014173/HA)	10.9	mg/dl	0.0 - 1.1
20.08.2018 16:30 (60014155/HA)	11.2	mg/dl	0.0 - 1.1

Erstprobeneingang	Wert	Einheit	Referenzwerte
24.09.2018 10:08 (60016130/HA)	51	U/l	0 - 66
06.09.2018 11:03 (60015133/HA)	48	U/l	0 - 66
31.08.2018 09:12 (60014787/HA)	54	U/l	0 - 66
29.08.2018 07:43 (60014584/HA)	54	U/l	0 - 66
27.08.2018 09:17 (60014485/HA)	64	U/l	0 - 66
23.08.2018 08:04 (60014285/HA)	82	U/l	0 - 66
22.08.2018 08:21 (60014216/HA)	94	U/l	0 - 66
21.08.2018 08:45 (60014173/HA)	87	U/l	0 - 66
20.08.2018 16:30 (60014155/HA)	114	U/l	0 - 66

# Hepatozelluläre Cholestase



✓ Rifampicin ist potenter PXR-Agonist

✓ Induktion von BSEP/MRP2/OST- $\beta$

✓ mögliche Indikation bei PHSF-DILI

✓ Pruritus bei PBC

✓ LPAC-Syndrom

Characterization and treatment of persistent hepatocellular secretory failure, Volume: 35, Issue: 4, Pages: 1478-1488, First published: 06 June 2014, Beuers et al Liver International

## Verlauf: Bilirubin (gesamt)

Erstprobeneingang	Wert		Einheit	Referenzwerte
19.11.2018 12:03 (18/1192421/ZLA)	2.2	↑	mg/dl	0.2-1.2
31.10.2018 10:28 (18/1181193/ZLA)	2.8	↑	mg/dl	0.2-1.2
29.10.2018 09:58 (18/1179645/ZLA)	3.2	↑	mg/dl	0.2-1.2
26.10.2018 09:42 (18/1179076/ZLA)	3.3	↑	mg/dl	0.2-1.2
24.10.2018 05:17 (18/4170426/ZLA)	4.3	↑	mg/dl	0.2-1.2
23.10.2018 21:12 (18/4170376/ZLA)	5.2	↑	mg/dl	0.2-1.2
22.10.2018 11:37 (18/4169384/ZLA)	6.7	↑	mg/dl	0.2-1.2
21.10.2018 11:52 (18/4168854/ZLA)	6.3	↑	mg/dl	0.2-1.2
18.10.2018 08:09 (18/1173813/ZLA)	7.9	↑	mg/dl	0.2-1.2
17.10.2018 12:29 (18/4166775/ZLA)	9.3	↑	mg/dl	0.2-1.2
10.10.2018 11:54 (18/1169231/ZLA)	12.6	↑	mg/dl	0.2-1.2
04.10.2018 08:53 (18/1165159/ZLA)	12.1	↑	mg/dl	0.2-1.2
02.10.2018 08:38 (18/1163588/ZLA)	13.0	↑	mg/dl	0.2-1.2
01.10.2018 09:32 (18/1162818/ZLA)	13.8	↑	mg/dl	0.2-1.2
29.09.2018 09:20 (18/1162445/ZLA)	14.8	↑	mg/dl	0.2-1.2
28.09.2018 ( ) (18/1161829)	<b>max 18.2 mg/dL</b>			
25.09.2018 08:26 (18/1159548/ZLA)	15.1	↑	mg/dl	0.2-1.2

Beginn Rifampicin am 27.9.18

# Zusammenfassung

- ✓ Labor, Bildgebung (Sono, CT, MRCP), Biopsie
- ✓ Hämolysse
- ✓ Konjugationsstörung – Meulengracht, CNS
- ✓ Export – DILI, DJS, BRIC/PFIC



Herzlichen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit