

Cholestase im Neugeborenenalter

1. Krankheitsbezeichnung:

Neonatale Cholestase

2. Definition:

Eine Cholestase ist definiert durch eine eingeschränkte Galleausscheidung der Leber in den Darm. Pathophysiologisch kann eine Störung der hepatozellulären Gallesynthese, der hepatozellulären Exkretion der Galle oder des Galleabflusses über die Gallenwege zugrunde liegen. Im Neugeborenenalter ist eine rasche Diagnostik zwingend erforderlich, da es Erkrankungen gibt, die nur bei schneller Einleitung einer spezifischen Therapie effektiv zu behandeln sind. Bei einer Cholestase liegt das direkte Bilirubin im Serum über 1 mg/dl (17 µmol/l) bei einem Gesamtbilirubin \leq 5 mg/dl oder $>$ 20 % des Gesamtbilirubins, wenn dieses $>$ 5 mg/dl liegt. Die Häufigkeit eines cholestatischen Ikterus liegt bei etwa 1 auf 2500 Neugeborene (Dick, Balistreri). Obwohl die Zahl der unterschiedlichen Krankheitsursachen sehr hoch ist, liegen etwa 95% aller neonatalen Cholestasen nur 10 unterschiedliche Krankheiten zu Grunde. Ein über den 14. Tag andauernder Ikterus muss bei Flaschenmilch-ernährten Kindern eine hepatologische Evaluation zur Folge haben (Bestimmung des Bilirubins und des direkten Bilirubins). Bei gesunden Muttermilch-ernährten Kindern mit normaler Stuhl- und Urinfarbe kann die Evaluation nach spätestens 21 Tagen durchgeführt werden (Moyer, AAP).

3. Leitsymptome

Das erste Symptom einer neonatalen Cholestase ist ein Ikterus prolongatus (fortbestehender Ikterus über ein Alter von 14 Tagen), ggf. mit acholischen Stühlen und /oder dunkel gefärbtem Urin. Es kann eine Hepatomegalie vorliegen. Auch ein Ikterus gravis (Bilirubin bei Reifgeborenem mit Flaschennahrung $>$ 14 mg/dl, bei Reifgeborenem mit Muttermilchernahrung $>$ 16 mg/dl) oder ein Ikterus präcox (Ikterus mit Anstieg des Bilirubins $>$ 7 mg/dl in den ersten 24 Lebensstunden) kann Ausdruck einer Lebererkrankung sein. Ein Ikterus prolongatus wird bei 2,4 % bis 15 % aller Neugeborenen gefunden (Moyer). Die meisten dieser Kinder haben eine unkonjugierte Hyperbilirubinämie infolge eines Muttermilchikterus, der mit der Zeit folgenlos abklingt. Bei einigen Erkrankungen kann die Cholestase Begleitsymptom einer schweren Beeinträchtigung der Leberfunktion bis hin zum akuten Leberversagen sein (Enzephalopathie, Blutungsneigung). Auch ohne schwere Leberinsuffizienz kann eine Cholestase zu einer Vitamin-K-Mangelblutung führen (Verminderung der Resorption des fettlöslichen Vitamin-K). Selten liegt bereits kurz nach der Geburt eine Leberzirrhose vor. Die Anamnese oder Komorbidität kann Hinweise auf die Ätiologie geben (Konsanguinität der Eltern, Frühgeburtlichkeit, parenterale Ernährung, Sepsis etc.)

4. Diagnostik:

Zielsetzung:

- Bestimmung von Ausmaß der Cholestase und Leberfunktionsbeeinträchtigung
- Klärung der Genese der Cholestase (Differenzialdiagnostik)

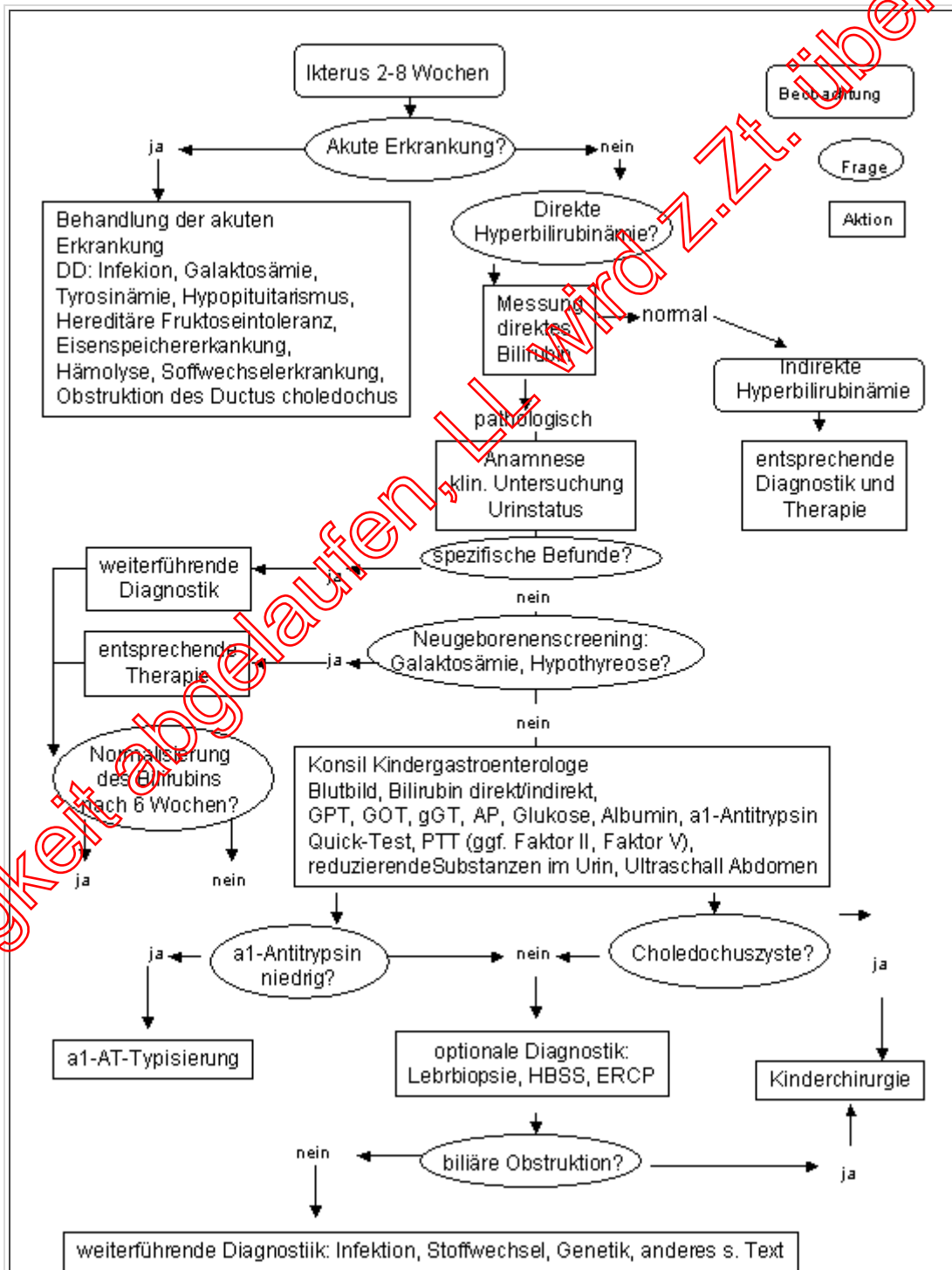
4.1 Sicherung der Diagnose:

Bilirubin (direkt / indirekt)

bei pathologischem konjugierten Bilirubin: AST (GOT), ALT (GPT), γ GT, AP, CHE, Gallensäuren, Blutgerinnung (Quick-Test bzw. INR, PTT, bei pathologischen Globaltesten Einzelfaktorbestimmung II und V).

4.2. Differentialdiagnostik:

Die Differentialdiagnostik sollte stufenweise nach der Wahrscheinlichkeit der vermuteten Grunderkrankung durchgeführt werden. Im Folgenden sind die wesentlichen Erkrankungsgruppen mit den entsprechenden differenzialdiagnostischen Maßnahmen aufgeführt. Neben der Basisdiagnostik sollte die unten bei Stoffwechselerkrankungen aufgeführte Diagnostik durchgeführt werden, ebenso eine abdominelle Sonographie. Einige Erkrankungen weisen zusätzliche charakteristische Symptome auf, so dass in diesen Fällen eine zielgerichtete Diagnostik erfolgen sollte. Abb. 1 zeigt einen Algorithmus der Differentialdiagnostik der neonatalen Cholestase. Die im Folgenden fettgedruckten Erkrankungen sind die wahrscheinlichsten Ursachen einer Cholestase im Neugeborenenalter.



4.2.1 Stoffwechselerkrankungen:

α 1-Antitrypsin-Mangel, Tyrosinämie Typ I, Galaktosämie,

Mitochondriopathien/peroxysomale Störungen, **cystische Fibrose**, neonatale Hämochromatose, hereditäre Fruktoseintoleranz, Gallensäurestoffwechselstörungen, Morbus Niemann-Pick, Morbus Wolman, **progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC)**, u.a.

- Neugeborenencreening (erweitert bez. auf die genannten Erkrankungen) gezielt abfragen, ggf. wiederholen
- Blut: α 1-Antitrypsin, Genotypisierung oder Phänotypisierung bei niedrigem α 1-Antitrypsin oder Begleiterkrankungen mit Wahrscheinlichkeit einer akut-Phase Reaktion (α 1-Antitrypsin ist ein akut-Phase-Protein), Aminosäuren, Laktat, Pyruvat, Ammoniak, VLCFA, Cholesterin, Triglyceride, Vakuolen in Lymphozyten, Eisen, Ferritin, Transferrin
- Urin: Aminosäuren, organische Säuren, reduzierende Substanzen, Succinylaceton, Gallensäuremetabolite mit FAB-Massenspektrometrie
- ggf. Leberbiopsie, (Muskelbiopsie, Fibroblastenkultur), Knochenmarkpunktion
- Schweißtest, molekulargenetische CF-Diagnostik, immunreaktives Trypsin

4.2.2 Kongenitale /neonatale Infektionen:

- Blutbild mit Differenzial-Blutbild, CRP, Blutkultur, ggf. Interleukin 6, Urinstatus, Urin-Kultur, ggf. Abstriche
- Bakteriologie: **Sepsis, Harnwegsinfektion**, Syphilis
- Virologie: Toxoplasmose, Röteln, **CMV**, HSV, HHV6, Parvovirus B19, Echoviren, Coxsackieviren A u. B, Adenoviren, Paramyxoviren, **HIV**

4.2.3 Gallenwegerkkrankungen:

Gallengangatresie, intrahepatische Gallenwegshypoplasie (nicht syndromatisch, syndromatisch = Alagille-Syndrom), Choledochuszyste, Syndrom der eingedickten Galle/Sludge/Gallensteine, spontane Gallenwegsperforation, neonatale sklerosierende Cholangitis, kongenitale Leberfibrose/Caroli-Syndrom

- abdominelle Sonographie
- ggf. hepatobiliäre Sequenzszintigraphie (HBSS) mit ^{99m}Tc-Technetium-Imino-Diacetat-Tracern
- Leberbiopsie
- ggf. ERCP

Die häufigste Erkrankung in dieser Gruppe ist die Gallengangatresie. (Inzidenz 1:10000 bis 1:19000 (Moyer). Die Sonographie zeigt in der Regel keine oder eine rudimentäre Gallenblase (kann in den seltenen Fällen einer reinen Ductus hepaticus Atresie auch unauffällig sein, Sensitivität 73 % (Moyer)). Die Darstellung eines echoreichen Bandes über der Pfortaderbifurkation ("triangular cord sign") ist sensitiver (Choi, Tan Kendrick, Koth). In der HBSS bleibt auch nach 24 Std. eine Ausscheidung des Tracers in den Darm aus. In wenigen Zentren steht eine ERCP (endoskopisch retrograde Cholangiographie) zur Verfügung mit direkter Visualisierung der Gallenwege (Differenzialdiagnose neonatale sklerosierende Cholangitis). Auf eine Biopsie (canalikuläre Cholestase mit duktilären Proliferationen) kann unter Umständen bei sonst typischen Befunden verzichtet werden und eine Probelaaparotomie mit Cholangiographie angeschlossen werden. Die typischen Dysmorphien beim Alagille-Syndrom (syndromatische intrahepatische Gallenwegshypoplasie) erlauben häufig eine Blickdiagnose. Die Diagnose kann bioptisch oder molekulargenetisch gesichert werden. Choledochuszyten sind einfach mit einer Sonographie zu erkennen. Das Syndrom der eingedickten Galle geht häufig mit einer Erweiterung der Gallenwege einher, Ursache ist meist eine Hämolyse.

4.2.4 Endokrinopathien:

Hypopituitarismus (z.B. bei septo-optischer Dysplasie), **Hypothyreose**

- T3, T4, TSH, freies Cortisol

4.2.5 Verschiedenes:

Frühgeburtlichkeit: Bei Frühgeborenen insbesondere nach komplizierten neonatalem Verlauf mit Sepsis, Antibiotikatherapie, parenteraler Ernährung ist eine passagere Cholestase nicht selten. Die Ursachen sind multifaktoriell. Mit zunehmendem Alter und Wegfall der einzelnen Teilursachen verschwindet die Cholestase in aller Regel. Letztlich stellt diese Form eine

Ausschlussdiagnose dar.

Idiopathische neonatale Hepatitis, Trisomie 18, Trisomie 21, cat-eye Syndrom, total parenterale Ernährung, neonatale Hepatitis mit autoimmunhämolytischer Anämie.

Die Diagnostik in diesen Fällen ergibt sich aus der Anamnese und den klinischen Symptomen.

5. Therapie:

5.1. Unspezifische Therapie cholestatischer Erkrankungen:

Diät:

Hyperalimentation (ca. 20-30 % über RDA) angereichert mit mittelkettigen Triglyceriden (MCT) und Oligosacchariden. Die Eiweißzufuhr muss entsprechend dem Wachstumsbedürfnis des Kindes auf der einen Seite und der eingeschränkten Proteintoleranz bei leberinsuffizienten Kindern auf der anderen Seite angepaßt werden.

Medikation:

Ursodeoxycholsäure (15-20 mg/kg/KG)

Substitution fettlöslicher Vitamine (Vitamin K, Vitamin A, Vitamin E, Vitamin D)

ggf. Pruritus therapie mit Phenobarbital, ggf. Cholestyramin, Rifampicin, Naltrexon, ggf.

Antihistaminika, Lokalthérapeutik

5.2. Spezifische Therapie:

Stoffwechselerkrankungen:

Diätetische Therapie:

Stoffwechselerkrankungen werden entsprechend dem Stoffwechseldefekt durch diätetische Maßnahmen wie Ausschluß von Galaktose (bei Galaktosämie) und Fruktose (bei hereditärer Fruktoseintoleranz) behandelt. Bei der Tyrosinämie muß eine eiweißreduzierte, phenylalanin- und tyrosinarme Kost erfolgen, zusätzliche Medikation mit 2-(2-Nitro-4-Trifluormethyl-Benzoyl)-1,3-Cyclohexandion (NTBC) (s.a. Leitlinien Stoffwechselerkrankungen). Bei der neonatalen Hämochromatose kann die Prognose durch Einsatz einer antioxidativen Therapie (Vitamin E, Selen, N-Acetylcystein, Prostaglandin E) in Verbindung mit einer Desferroxaminbehandlung verbessert werden.

Gallengangatresie:

Hepatoportoenterostomie nach Kasai

Choledochuscyste:

chirurgische Resektion

Infektion:

Antibiotikatherapie, ggf. Virostatika

Bei allen Cholestasiformen, die zu einer Leberzirrhose führen, muss die Durchführung einer Lebertransplantation als kurative Behandlung erwogen werden. Die Ergebnisse sind um so besser, je elektiver der Eingriff vorgenommen wird. Daher ist die rechtzeitige Vorstellung eines Kindes in einem Transplantationszentrum von großer Bedeutung.

Literatur:

1. D'Agata ID, Balistreri WF (1999) Evaluation of liver disease in the pediatric patient. *Pediatr Rev* 11:376-390
2. Choi SO, Park WH, Lee HJ, Woo SK (1996) 'Triangular cord': a sonographic finding applicable in the diagnosis of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 3:363-366
3. Dick MC, Mowat AP (1985) Hepatitis syndrome in infancy--an epidemiological survey with 10 year follow up. *Arch Dis Child* 6:512-516
4. Balistreri WF (1985) Neonatal cholestasis. *J Pediatr* 2:171-184
5. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, Heyman MB (2004) Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2:115-128
6. American Academy of Pediatrics Provisional Committee for Quality Improvement and Subcommittee on Hyperbilirubinemia (1994) Practice parameter: management of hyperbilirubinemia in the healthy term newborn. *Pediatrics* 4 Pt 1:558-565
7. Choi SO, Park WH, Lee HJ (1998) Ultrasonographic "triangular cord": the most definitive finding for noninvasive diagnosis of extrahepatic biliary atresia. *Eur J Pediatr Surg* 1:12-16
8. Kotb MA, Kotb A, Sheba MF, El Koofy NM, El Karakasy HM, Abdel-Kahlik MK, Abdalla A, El Regal ME, Warda R, Mostafa H, Karjoo M, Kader HH (2001) Evaluation of the triangular cord sign in the diagnosis of

Verfahren zur Konsensbildung:

Die Leitlinie wurde in enger Abstimmung mit der Guideline der North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition verfasst [5], die ihrerseits mit der American Academy of Pediatrics abgestimmt worden war. Darüber hinaus wurde die Leitlinie vom Vorstand und Beirat der GPGE diskutiert, bearbeitet, zur Überarbeitung an die Autoren zurückgegeben und nach Akzeptanz durch den Beirat und Vorstand den Mitgliedern bei der Mitgliederversammlung vorgestellt. Nach einer Einspruchsfrist wurde die Leitlinie als akzeptiert betrachtet.

Autoren:

Burkhard Rodeck, Martin Burdelski

Erstellungsdatum:

04/2002

Überarbeitung:

09/2006

Überprüfung geplant:

k.A.

Zurück zum [Index Leitlinien Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung \(DPGE\)](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Stand der letzten Aktualisierung: 09/2006

© Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung

Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)

HTML-Code aktualisiert: 24.04.2007; 13:32:10

Gültigkeit abgelaufen

LL wird z.Zt. überprüft