

Cholestatische Lebererkrankungen

Gibt es eine genetische Prädisposition für eine COVID-19-Cholangiopathie?

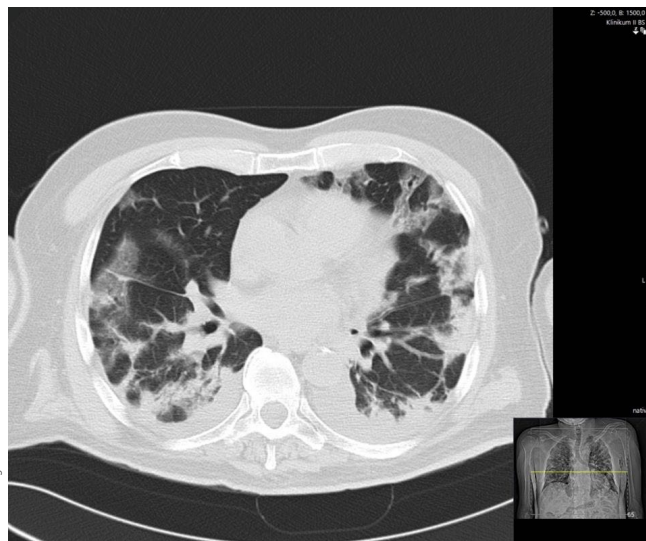
Cholestatische Lebererkrankungen weisen eine erhebliche Morbidität und Mortalität auf. Ihre Entstehung und ihr Progress können auch mit genetischen Varianten assoziiert sein, wie der folgende Fallbericht zeigt.

Unser Patient wurde mit dem Verdacht auf eine hochfieberhafte Bronchitis im März 2020 stationär aufgenommen. Bei einem ausgeprägten Befund mit Milchglasinfiltraten der Lunge (►Abb. 1) und positiver SARS-CoV2(severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2)-PCR erfolgte die weitere Behandlung auf der COVID-19(coronavirus disease 2019)-Station des Klinikums Braunschweig. Hier kam es nach etwa zehn Tagen Therapie zu einer deutlichen Verschlechterung der pulmonalen

Situation, sodass der Patient auf die COVID-19-Intensivstation verlegt und invasiv beatmet wurde.

Nach sieben Tagen lungenprotektiver Beatmung konnte er wieder extubiert werden, wies aber danach eine ausgeprägte neurologische Symptomatik mit Schwäche der Arme und Beine auf. Dies wurde als „Critical illness-Polypneuropathie“ bewertet. Als Nebendiagnose war seit 2018 ein IgA-Kappa smoldering myeloma bekannt.

Zum Zeitpunkt der Rückverlegung auf Normalstation fiel zum ersten Mal eine Erhöhung der Cholestaseparameter auf. Die Cholestaseparameter über den Zeitverlauf zeigt ►Tab. 1.



1 Computertomografie der Lunge mit typischen Milchglasinfiltraten bei COVID-19.

Verlauf

Im April 2020 und im Mai 2020 erfolgten endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikografien (ERCP), bei denen der Ductus hepatocholedochus (DHC) ohne Casteinschlüsse war, aber viele kleine aussackartige Veränderungen in den peripheren Gallenwegen nachgewiesen wurden. Diese konnten durch Manipulation mit Ballon und Dormiakörbchen beziehungsweise ausgiebige Spülungen nur in den peripheren rechten und linken Gallengangabschnitten entfernt werden (►Abb. 2).

Therapie

Die mikrobielle Analyse der Gallenflüssigkeit ergab hochresistente Enterobacter cloacea, die resistenzgerecht behandelt wurden. Es erfolgte eine Anlage von Plastikstenten in den rechten und linken Gallengang ohne, dass hierdurch die Cholestaseparameter wesentlich beeinflusst werden konnten. Auch die Anlage einer nasobiliären Sonde im August 2020 und die kontinuierliche Spülung über mehrere Tage konnte keine signifikante Besserung der Cholestasesituation herbeiführen. Der Patient wurde daher mit hochdosierter Ursodesoxycholsäure (UDC, 10 mg/kg) durchgehend behandelt.

Genetische Analyse

Im weiteren Verlauf erfolgte die genetische Analyse mittels allelischer Diskriminierung (AD) bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition. Hierbei wurden mehrere, in der Bevölkerung häufige homozygote und heterozygote Varianten in den Genen von hepatobiliären Gallensäuren- und Phospholipidtransportern nachgewiesen, jedoch keine per se pathogenen Mutationen (►Tab. 2).

Fazit für die Praxis

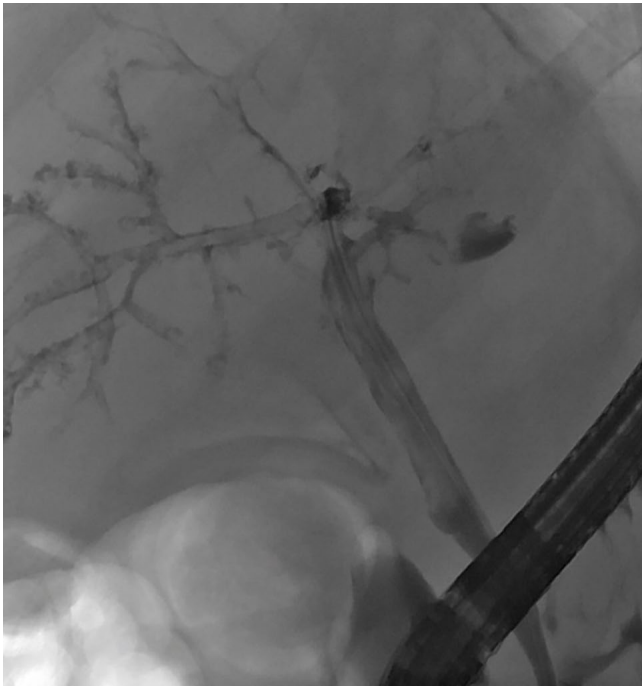
In diesem Fallbericht wird ein Patient beschrieben, der im Rahmen seiner COVID-19-Pneumonie einen schweren Verlauf hat-

T1 Cholestaseparameter über den Zeitverlauf

Datum	Bilirubin (mg/dl)	AP (U/l)	GPT (U/l)
20.3.2020	0,5	61	12
04.4.2020	1,6	671	213
11.4.2020	4,2	1.161	231
23.4.2020	7,0	1.587	301
17.5.2020	11,0	660	61
17.8.2020	15,2	1.055	129
30.11.2020	14,3	517	54

AP = alkalische Phosphatase; GPT = Glutamat-Pyruvat-Transaminase

© M. Reinshagen



2 Sekundäre Cholangitis mit diffuser Cast-Bildung in den proximalen Gallenwegen.

T2 Genotypisierung häufiger Genvarianten der hepatokanalikulären Transporter für Phosphatidylcholin (ABCB4) und Gallensäuren (ABCB11)

Gen	Polymorphismen	Erbgang
ABCB4	c.504 T>C	heterozygot
ABCB4	c.711 A>T	heterozygot
ABCB4	p.R652G	negativ
ABCB4	p.L59L	heterozygot
ABCB11	p.A444V	homozygot
ABCB11	c.3084A>G	heterozygot
ABCB11	p.N591S	negativ

te und über einen längeren Zeitraum beatmet werden musste. Im Weiteren zeigte sich eine Cholestase und in der Bildgebung sowie aufgrund der ERCP-Befunde konnte die Entwicklung einer sekundären sklerosierenden Cholangitis in critically ill patients (SSC-CIP) nachgewiesen werden.

Die Pathogenese einer Cholangitis bei SSC-CIP wird weiterhin nicht ausreichend verstanden. Es wird aber angenommen, dass es im Rahmen von schweren Traumen, intensivmedizinischer Therapie mit Vasokonstriktoren und einer Beatmung mit einem hohem positivem endexpiratorischen Druck (PEEP) zu einer ischämischen Reaktion des Gallengangssystems kommen kann [1].

Aus diesem Grunde wurde die Hypothese aufgestellt, dass durch Mutationen verschiedener hepatokanalikulären Transporter für Gallensäuren, Phospholipide und Aminophospholipide die Pathophysiologie einer Gallengangsischämie aggraviert werden könnte [1].

Die Genotypisierung der in Europa häufigen Genvarianten der hepatokanalikulären Transporter für Gallensäuren und Phosphatidylcholin ergab die Kombination zahlreicher Genvarianten in hetero- und homozygoter Ausprägung bei diesem Patienten.

Eine aktuelle Arbeit mit 17 Patienten mit SSC-CIP konnte einen Zusammenhang mit Mutationen dieser Transporter nicht bestätigen, berichtete aber über Hinweise auf NOD2-Genvarianten bei der Entwicklung einer SSC-CIP [2]. Insgesamt ist nicht abschließend geklärt, ob Patienten mit Mutationen in hepatobiliären Transportern ein besonders hohes Risiko haben, im Rahmen einer schweren Erkrankung mit langwierigem Intensivaufenthalt eine sekundäre Cholangitis (SSC-CIP) zu entwickeln. Darüber hinaus kann man aufgrund des aktuellen Falles auch die Hypothese aufstellen, dass COVID-19-Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf aufgrund der beschriebenen genetischen Prädisposition eine COVID-19-Hepatopathie beziehungsweise eine COVID-19-Cholangiopathie entwickeln. Daher schlagen wir vor, COVID-19-Patienten, die im Rahmen ihrer Infektionserkrankung eine COVID-19-Hepatopathie entwickeln, in einem nationalen prospektiven Fallregister entsprechend dem geschilderten Vorgehen (einschließlich Genotypisierung) zu untersuchen, um herauszufinden, ob sich eine genetische Prädisposition für COVID-19-Hepato-/Cholangiopathien erhärten lässt.

Literatur

1. Kirchner G et al. Update on sclerosing cholangitis in critically ill patients. *Viszeralmedizin* 2015 Jun;31(3):178–84
2. Jüngst C et al. NOD2 gene variants confer risk for secondary sclerosing cholangitis in critically ill patients *Sci Rep* 2017 Aug 1;7(1):7026



Prof. Dr. med. Max Reinshagen

Chefarzt Gastroenterologie & Diabetologie,
Zentrumsleitung Darmkrebszentrum
Städtisches Klinikum Braunschweig gGmbH
Salzdahlumer Straße 90 38126 Braunschweig
E-Mail: m.reinshagen@klinikum-braunschweig.de



Prof. Dr. med. Frank Lammert

Medizinische Hochschule Hannover
Vizepräsident und Vorstand für
Krankenversorgung
Medizinische Hochschule Hannover (MHH)
Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover
E-Mail: lammert.frank@mh-hannover.de