

Genetische, metabolische und infiltrierende Erkrankungen der Leber

Für die deutsche Ausgabe Jacqueline Stella und Hartmut H.-J. Schmidt

Eine Vielzahl von Lebererkrankungen kann als genetisch, metabolisch oder infiltrierend kategorisiert werden (Tab. 367e-1). Zu den erblichen Erkrankungen zählen die Hämochromatose, die Wilson-Krankheit, der α_1 -Antitrypsin-Mangel sowie die zystische Fibrose. Hierbei stellt die Hämochromatose in der kaukasischen Bevölkerung die häufigste vererbte Störung dieser Art dar. Eine genetische Prädisposition kann bei einem von 250 Individuen nachgewiesen werden. Gemeinsam ist den genetischen Lebererkrankungen, dass durch eine frühzeitige Diagnosestellung sowie Therapieeinleitung Komplikationen reduziert werden. Bei ausbleibender Therapie können sie in eine Leberzirrhose münden. In den letzten 15 Jahren ist die Steatosis hepatis zur häufigsten Ursache von Leberwerterhöhungen in der Bevölkerung der westlichen Industrienationen geworden. Diese Krankheit wird ausführlich in Kapitel 364 besprochen. Infiltrierende Erkrankungen der Leber sind hingegen eher selten. Hier ist als erbliche systemische Amyloidose die Transthyretin-Amyloidose zu beachten, der eine defekte Proteinfaltung zugrunde liegt.

■ GENETISCHE LEBERERKRANKUNGEN Hereditäre Hämochromatose

Die erbliche Hämochromatose ist eine relativ häufige Störung des Eisenstoffwechsels mit einer Prävalenz von 2–5/1000 in der kaukasischen Bevölkerung (Kap. 428). Unser Wissen um diese Erkrankung hat sich seit 1996, dem Jahr der Entdeckung des für die erbliche Hämochromatose verantwortlichen HFE-Gens, grundlegend verändert. Seither ist eine genetische Testung auf das Vorliegen der zwei hauptsächlich verantwortlichen Mutationen (C282Y und H63D) möglich. In der Folge wurden mehrere weitere Gene und Proteine identifiziert, die an der Regulation der Eisenhomöostase beteiligt sind. Auf diese Weise hat sich das Verständnis der Regulation der zellulären Eisenaufnahme und -abgabe verbessert und zu einer Charakterisierung weiterer Ursachen für hereditäre Störungen des Eisenstoffwechsels geführt (Tab. 367e-2). Demgegenüber abzugrenzen sind sekundäre, erworbene Hämochromatosen, die durch einen erhöhten Eisenanfall im Rahmen von chronischen Anämien oder durch Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten hervorgerufen werden.

Die meisten Patienten mit Hämochromatose weisen keine Symptome auf. Sollte die Hämochromatose symptomatisch werden, sind die Beschwerden häufig unspezifisch. Hierzu gehören Schwächegefühl, Müdigkeit, Antriebsarmut, Infektanfälligkeit und Gewichtsverlust. Zu den organspezifischen Symptomen zählen abdominale Schmerzen, Gelenksbeschwerden (typischerweise als Arthropathie des zweiten und dritten Strahls der Metakarpophalangealgelenke) sowie die Zeichen einer chronischen Lebererkrankung. Klinische Manifestationen treten meist zwischen dem 4. und 6. Lebensjahrzehnt auf, wobei Frauen aufgrund des physiologischen Eisenverlusts im Rahmen der Menstruation, Gravidität und Laktation erst postmenopausal symptomatisch werden. Immer häufiger werden Patienten mit hereditärer Hämochromatose durch Familienuntersuchungen oder im Rahmen von Screeningtests des Eisenhaushaltes bereits vor dem Auftreten von Symptomen identifiziert. In prospektiven Populationsstudien konnte gezeigt werden, dass die Mutation C282Y im nordeuropäischen Raum mit einer Häufigkeit von 1 : 250 homozygot bzw. 1 : 10 heterozygot vorliegt. Das zeigt, dass es wichtig ist, beim Auftreten der zuvor genannten Symptome ursächlich auch an die Möglichkeit einer Hämochromatose zu denken. Die Diagnose einer hereditären Hämochromatose sollte in Betracht gezogen werden, sobald sich paraklinisch Auffälligkeiten in Bezug auf den Eisenstoffwechsel zeigen. Das Abwarten typischer Symptome oder klinischer Manifestationen ist nicht erforderlich. Wenn der Verdacht durch eine entsprechende Erhöhung der Laborwerte, durch eine Familienuntersuchung, eine genetische Testung, eine typische Symptomkonstellation (Tab. 367e-3) oder klinische Befunde (Tab. 367e-4) gestützt wird, ist die definitive Diagnosesicherung unkompliziert. Die Transferrinsättigung (Serumeisen geteilt durch die totale Eisenbindungskapazität oder Transferrin mal 100 %) sowie der Ferritinspiegel sollten hierzu im Nüchternzustand bestimmt werden. Beide Parameter werden bei einem symptomatischen Patienten erhöht sein. Jedoch muss beachtet werden, dass Ferritin zu den Akutphase-Proteinen gehört und somit bei zahlreichen entzündlichen Erkrankungen, wie beispielsweise der rheumatoiden Arthritis, sowie bei verschiedenen neoplastischen Erkrankungen erhöht sein kann. Darüber hinaus ist das Serumferritin bei den meisten

TABELLE 367e-1 Genetische, metabolische und infiltrative Lebererkrankheiten

Genetische Krankheiten
– Hereditäre Hämochromatose
– Wilson-Krankheit
– α_1 -Antitrypsin-Mangel
– Mukoviszidose
Metabolische Krankheiten
– Nicht alkoholische Fettleber
– Lipidspeicherkrankheiten
• Gaucher-Krankheit
• Niemann-Pick-Krankheit
• Tangier-Krankheit
• Fabry-Krankheit
– Porphyrien
• Porphyria cutanea tarda
Infiltrative Krankheiten
– Amyloidose
– Granulome
– Sarkoidose
– Lymphom

TABELLE 367e-2 Klassifikation der Syndrome mit Eisenüberladung

Hereditäre Hämochromatose
HFE-assoziiert (Typ 1)
C282Y/C282Y
C282Y/H63D
Andere HFE-Mutationen
Nicht HFE-assoziiert
Juvenile hereditäre Hämochromatose
HJV – Hemojuvelin (Typ 2a)
HAMP – Heparin-bindendes Protein (Typ 2b)
TfR2-assoziiert (Typ 3)
Ferroportin-assoziierte hereditäre Hämochromatose (Typ 4)
Afrikanische Eisenüberladung
Sekundäre Eisenüberladung
Anämien mit vermehrtem Eisenanfall
Parenteral bedingte Eisenüberladung
Chronische Lebererkrankungen
Verschiedene
Neonatale Eisenüberladung
Acoeruloplasminämie
Kongenitale Atransferrinämie

Abkürzungen: HAMP = Heparin-bindendes Protein; HJV = Hemojuvelin; TfR2 = Transferrin-Rezeptor 2.

TABELLE 367e-3 Symptome der hereditären Hämochromatose

Symptom	%
Schwäche, Lethargie, Müdigkeit	40–85
Apathie, Interesselosigkeit	40–85
Abdominelle Schmerzen	30–60
Gewichtsverlust	30–60
Arthralgien	40–60
Libidoverlust, Impotenz	30–60
Amenorrhö	20–60
Symptome der Stauungsherzinsuffizienz	0–40

TABELLE 367e-4 Körperliche Befunde der hereditären Hämochromatose

Befund	%
Hepatomegalie	60–85
Zirrhose	50–95
Hautpigmentierung	40–80
Arthritis (Metakarpophalangealgelenke II/III)	40–60
Klinischer Diabetes	10–60
Splenomegalie	10–40
Verlust der Körperbehaarung	10–30
Hodenatrophie	10–30
Dilatative Kardiomyopathie	0–30

Patienten mit nicht alkoholischer Steatohepatitis, Hepatitis C und alkoholischer Fettleber auch ohne Eisenüberladung erhöht.

Bei Patienten mit erhöhter Transferrinsättigung oder erhöhten Ferritinspiegeln sollte eine genetische Testung erfolgen. Bei C282Y-Homozygotie oder Compound-Heterozygotie (C282Y/H63D) gilt die Diagnose als gesichert. Sofern die Leberenzyme (Alaninaminotransferase [ALT], Aspartataminotransferase [AST]) erhöht sind oder der Ferritinspiegel über 1000 µg/l liegt, ist eine Leberpunktion zu erwägen. Bei diesen Patienten findet sich häufig eine fortgeschrittene Fibrose. Histologisch zeigt sich eine Eisenablagerung mit periportal Verteilung und nach perizentral gerichtetem Gradienten. Die Eisenablagerungen finden sich vornehmlich in den parenchymatösen Zellen der Leber, während die Kupferzellen ausgespart bleiben.

BEHANDLUNG: HEREDITÄRE HÄMOCHROMATOSE

Die Behandlung der hereditären Hämochromatose beinhaltet wöchentliche Aderlässe mit dem Ziel der Reduktion der Eisenspeicher, gemessen an der Konzentration des Serumferritins und der Transferrinsättigung. Dabei sollte eine Depletion um 200–250 mg Eisen pro Aderlass angestrebt werden. Ein Hämoglobinabfall unter 10 mg/dl sollte vermieden werden. Wird die Behandlung begonnen, bevor sich eine hepatische Fibrose entwickelt hat, können alle Komplikationen der Erkrankung vermieden werden. Bei den meisten Patienten ist eine Erhaltungstherapie erforderlich, wobei Aderlässe in 2- bis 3-monatigen Abständen meist ausreichen. Zusätzlich muss an eine Untersuchung der Familienangehörigen gedacht werden, wobei allen Verwandten ersten Grades eine Bestimmung der Transferrinsättigung, des Ferritinspiegels sowie eine genetische Testung angeboten werden sollte. Neuerdings steht für Ausnahmefälle auch ein oraler Chelatbildner (Deferoxamin) zur Verfügung.

Wilson-Krankheit

Die Wilson-Krankheit ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung des „hepatischen“ Kupferstoffwechsels und wurde erstmalig 1912 beschrieben (Kap. 429). 1993 konnte das Wilson-Gen mit der Bezeichnung ATP7B identifiziert werden. Diese P-Typ-ATPase ist für

den Kupfertransport sowie den Export von Kupfer aus den Hepatozyten verantwortlich. Daher wird bei Patienten mit Mutationen im ATP7B-Gen vermehrt Kupfer gespeichert, was letztendlich zu einer manifesten Lebererkrankung führt.

Neurologische Auffälligkeiten zeigen das Vorliegen einer Lebererkrankung an und können sich in Form von Sprachauffälligkeiten und Bewegungsstörungen äußern. Die Diagnose stützt sich auf das Vorliegen verminderter Coeruloplasmispiegel, einer vermehrten Kupferausscheidung im Urin, den Nachweis eines Kayser-Fleischer-Kornealringes in der Spaltlampenuntersuchung und erhöhter Kupferspiegel in der Leber bei einer entsprechenden klinischen Konstellation. Der genetische Nachweis ist bei der Wilson-Krankheit schwierig, da mehr als 350 Mutationen des ATP7B-Gens mit unterschiedlicher Häufigkeit und Penetranz in verschiedenen Populationen beschrieben sind. Die häufigste pathogene Mutation in Mitteleuropa ist die Punktmutation His1069Gln (30–60 %).

BEHANDLUNG: WILSON-KRANKHEIT

Als effektive Therapie ist bei Wilson-Krankheit die Gabe von Chelatbildnern wie D-Penicillamin und Trientin (Syprine®) anzusehen. Auch Zink spielt bei der Behandlung eine Rolle. Die Therapie muss lebenslang erfolgen; eine Beendigung der Behandlung kann zu schweren Akutverläufen mit Leberversagen und Tod führen. Durch einen frühzeitigen Therapiebeginn kann eine Kupferhomöostase und damit Symptomfreiheit erlangt werden. Die Lebertransplantation ist in Bezug auf die zugrunde liegende metabolische Störung ein kurativer Ansatz und stellt eine normale Regulation der Kupferhomöostase her.

α₁-Antitrypsin-Mangel

Der α₁-Antitrypsin-Mangel wurde erstmalig in den späten 1960er-Jahren bei Patienten mit schwerer Lungenerkrankung beschrieben. α₁-Antitrypsin ist ein 52-kD-Glykoprotein, das von Hepatozyten, Phagozyten und Epithelzellen der Lunge produziert wird und Serinproteasen, insbesondere die neutrophile Elastase, hemmt. Bei einem α₁-Antitrypsin-Mangel kann ein vermehrtes Vorkommen der neutrophilen Elastase zu einer progredienten Lungenschädigung führen, bei der es durch den Abbau von Elastin zu einem Emphysem kommt. In den 1970er-Jahren wurde der α₁-Antitrypsin-Mangel als Ursache einer neonatalen Lebererkrankung, der so genannten neonatalen Hepatitis, identifiziert. Heute weiß man, dass durch diesen Mangel verursachte Lebererkrankungen sowohl im Säuglingsalter, der Kindheit, im Jugendalter als auch bei Erwachsenen auftreten können.

Beim α₁-Antitrypsin-Mangel ist die Struktur von α₁-Antitrypsin durch Varianten des Proteininhibitor(Pi)-Gens auf Chromosom 14 verändert, wodurch es in der Leber zu einer Störung der Freisetzung kommt. Aggregierte, deformierte α₁-Antitrypsin-Polymere akkumulieren im endoplasmatischen Retikulum der Hepatozyten. Insgesamt gibt es mehr als 75 α₁-Antitrypsin-Varianten. Die übliche Nomenklatur bezeichnet den Normaltyp als Pi^{MM}. Die häufigsten abnormen Varianten werden als S und Z bezeichnet. Patienten mit homozygoter Z-Mutation (Pi^{ZZ}) haben einen erniedrigten α₁-Antitrypsin-Spiegel (15 % des Normwerts). Diese Patienten sind für eine Leber- und/oder Lungenerkrankung prädisponiert, wobei nur etwa 25 % der Pi^{ZZ}-Patienten tatsächlich eine manifeste Erkrankung entwickeln. Bei Null-Varianten ist α₁-Antitrypsin nicht nachweisbar; meist kommt es zu einer frühzeitigen Lungenerkrankung.

Der α₁-Antitrypsin-Mangel findet sich in allen Populationen und ist bei Nordeuropäern sowie bei Patienten mit spanischem Ursprung am häufigsten. In Nordamerika liegt die Prävalenz bei etwa 1 : 1500–2000. Der Krankheitsverlauf ist variabel; viele Personen mit Pi^{ZZ}-Variante entwickeln keine Erkrankung, während sich bei anderen schon in der Kindheit eine Zirrhose entwickelt und eine Lebertransplantation notwendig wird.

Bei Erwachsenen wird die Diagnose meist bei der Untersuchung von Patienten mit erhöhten Leberwerten oder einer Zirrhose gestellt. Gelegentlich kann der einzige Hinweis eine begleitend vorliegende Lungenerkrankung in jungem Alter oder eine positive Familienanamnese für Lungen- und/oder Lebererkrankungen sein. Einige Patienten zeigen pulmonale Symptome wie Husten oder Dyspnoe. Die Lebererkrankung kann bis auf einen reduzierten Allgemeinzustand asymptomatisch sein oder sich mit Zeichen einer Dekompensation manifestieren.

Die Diagnose wird durch den Nachweis eines verminderten α_1 -Antitrypsin-Spiegels sowie durch eine genetische Bestimmung des Pi-Typs gestellt. Die meisten Patienten mit Lebererkrankung weisen einen Pi^{ZZ} - oder Pi^{SZ} -Typ auf. Manchmal zeigen auch Patienten mit Pi^{MZ} einen erniedrigten α_1 -Antitrypsin-Spiegel, der jedoch meist nicht niedrig genug ist, um eine Erkrankung auszulösen. Zur Erueierung des Ausmaßes der Fibrose wird in der Regel eine Leberbiopsie durchgeführt; hier finden sich Periodsäure-Schiff(PAS)-positive Einschlüsse in der Peripherie der Leberläppchen.

BEHANDLUNG: α_1 -ANTITRYPSIN-MANGEL

Die Behandlung des α_1 -Antitrypsin-Mangels beschränkt sich auf unspezifische supportive Maßnahmen. Bei Patienten mit Lebererkrankung sollten andere leberschädigende Faktoren, wie beispielsweise Alkohol, vermieden werden. Es sollte nach anderen Lebererkrankungen gefahndet und diese sollten ggf. behandelt werden (z. B. Hepatitis B oder C, Hämochromatose, nicht alkoholische Fettlebererkrankung usw.). Rauchen kann das Voranschreiten der Lungenerkrankung beschleunigen und sollte vermieden werden. Bei Patienten mit pulmonaler Manifestation kann die weitere Lungenschädigung mittels humaner Antitrypsin-Infusionen verhindert werden. Bei einer Dekompensation der Lebererkrankung kommt als kurative Therapie eine Lebertransplantation infrage. Nach der Transplantation exprimieren die Patienten den Pi-Phänotyp des Spenders. Die Lungentransplantation ist kein kurativer Therapieansatz. Bei Patienten, bei denen sich infolge eines α_1 -Antitrypsin-Mangels eine Zirrhose entwickelt hat, ist das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms signifikant erhöht.

Mukoviszidose (zystische Fibrose)

Auch die Mukoviszidose kann zu den erblichen Formen chronischer Lebererkrankungen gezählt werden, allerdings führt sie in erster Linie zu einer chronischen Lungenerkrankung sowie einer Pankreasinsuffizienz (Kap. 313). Ein kleiner Teil der Patienten, die das Erwachsenenalter erreichen, entwickelt eine Art biliäre Zirrhose mit erhöhten Cholestaseparametern. Ursodesoxycholsäure kann in einigen Fällen sowohl die Laborwertkonstellation als auch die Symptomatik verbessern. Die Erkrankung verläuft langsam progredient.

■ METABOLISCHE LEBERERKRANKUNGEN

Nicht alkoholische Fettlebererkrankung

NAFLD und NASH sind häufige Lebererkrankungen, die zu veränderten Leberwerten und einer progredienten Zirrhose führen. **NAFLD und NASH werden ausführlich in Kap. 364 besprochen.**

Lipidspeicherkrankheiten

Es gibt eine Vielzahl seltener Lipidspeicherkrankheiten, welche die Leber einbeziehen. Dazu gehören die angeborene Gaucher-Krankheit und die Niemann-Pick-Erkrankung (Kap. 433e). Andere, ebenfalls seltene Erkrankungen sind die Abetalipoproteinämie, die Tangier-Krankheit, die Fabry-Krankheit und die Typ-I- und -V-Hyperlipoproteinämie (Tab. 367e-5). Als Folge der vermehrten Fettakkumulation und Glykogenspeicherung in der Leber liegt bei diesen Erkrankungen eine Hepatomegalie vor. Für einige Lipidspeicherkrankheiten stehen Enzymersatztherapien zur Verfügung.

Porphyrien

Porphyrien sind eine Gruppe metabolischer Störungen, bei denen ein Defekt in der Hämsynthese vorliegt. Häm wird in acht enzymatischen Schritten aus Glycin und Succinyl-CoA gebildet, wobei jeder dieser

Einzel Schritte von einem Gendefekt betroffen sein kann. Häm ist für die Zusammensetzung diverser Proteine wie Hämoglobin, Myoglobin, Katalase sowie der Cytochrome verantwortlich (Kap. 430). Porphyrien können akut oder chronisch verlaufen. Akutverläufe sind durch rezidivierende abdominale Schmerzen, chronische Porphyrien durch das Auftreten schmerzhafter Hautveränderungen charakterisiert. Die häufigste Form mit einem Erkrankungsgipfel nach dem 40. Lebensjahr ist die Porphyria cutanea tarda. Ursächlich sind Mutationen im Uroporphyrinogendecarboxylase-Gen. Betroffene leiden unter einer erhöhten Photosensitivität und entwickeln vesikuläre Veränderungen an den sonnenexponierten Stellen der Haut mit narbiger Abheilung. Prädilektionsstellen sind die Handrücken, die Ohren und Wangen. Die Leberenzyme sind meist pathologisch erhöht. Im Urin zeigt sich ein Porphyrinanstieg. Etwa 40 % der Patienten mit Porphyria cutanea tarda weisen Mutationen im Hämochromatose-Gen (HFE) und etwa 50 % eine Hepatitis-C-Virusinfektion auf. Daher sollten bei allen Patienten mit dieser Erkrankung die Untersuchung des Eisenhaushaltes, des HFE-Gens auf das Vorliegen von Mutationen sowie eine Hepatitisserologie durchgeführt werden. Darüber hinaus hat sich eine Assoziation mit exzessivem Alkoholgebrauch und einigen Medikamenten, insbesondere Östrogenen, gezeigt.

BEHANDLUNG: PORPHYRIEN

Auslösende Noxen wie Alkohol und Östrogene sollten vermieden werden. Die bei der Porphyria cutanea tarda auftretenden Hautveränderungen können meistens effektiv durch eine Eisenreduktion mittels Aderlasstherapie verbessert werden. Beim gleichzeitigen Vorliegen einer Hepatitis C sollte diese behandelt werden. Im Fall der akuten intermittierenden Porphyrie sollte auf die Vermeidung schmerzauslösender Ereignisse und Substanzen, wie beispielsweise Hungerzustände oder bestimmte diätetische Faktoren, geachtet werden. Die Behandlung einer Porphyrieattacke umfasst die intravenöse Gabe von Hämin-Arginat und gegebenenfalls begleitend Glukoseinfusionen; zudem sollten eine suffiziente Schmerztherapie sowie eine ausreichende Flüssigkeitssubstitution erfolgen.

■ INFILTRIERENDE LEBERERKRANKUNGEN

Amyloidose

Bei der Amyloidose handelt es sich um eine Speichererkrankung, die als Folge einer vermehrten Ablagerung unlöslicher, fehlerhaft gefalteter und zusammengesetzter Proteine in verschiedenen Geweben auftritt (Kap. 136). Amyloidosen werden in primäre und sekundäre Formen unterteilt, wobei die sekundären als Folge chronisch entzündlicher Erkrankungen auftreten können. Im Allgemeinen sind Amyloidosen selten, wobei sie in bestimmten Populationen und Krankheitszuständen, wie beispielsweise dem familiären Mittelmeerfieber, durchaus regelhaft diagnostiziert werden. Bei 10–15 % der Patienten mit Bechterew-Krankheit, rheumatoider Arthritis oder Enteritis regionalis Crohn kann eine Amyloidose vorliegen, ebenso infolge einer Tuberkulose. Die Leber ist bei systemischen Amyloidosen häufig betroffen, wobei dies klinisch selten in Erscheinung tritt und oftmals erst im Rahmen einer Autopsie festgestellt wird. Bei der histochemischen Färbung des betroffenen Lebergewebes mit Kongo-Rot zeigt sich unter polarisiertem Licht die charakteristische apfelgrüne Doppelbrechung. Das klinische Erscheinungsbild primärer Amyloidosen ist variabel und hängt vom Vorläuferprotein und der spezifischen Mutation ab. Die Transthyretin(TTR)-Amyloidose (auch familiäre Amyloidpolyneuropathie) ist die häufigste erbliche Amyloidose und wird durch Mutationen im TTR-Gen verursacht. Der Vererbungsmodus ist autosomal dominant. Gegenwärtig sind mehr als 100 pathogene Mutationen im TTR-Gen bekannt, wobei die Punktmutation V30M die häufigste ist. Als Folge entsteht ein instabiles Transthyretin, das sich als Amyloidfibrillen in verschiedenen Organen wie dem peripheren Nervensystem, der Niere und dem Herzen ablagert. Im Vordergrund des klinischen Erscheinungsbildes steht eine progrediente sensomotorische Polyneuropathie. Seit 2011 ist in Deutschland der Transthyretin-Stabilisator Tafamidis (Vyndaqel®) zur Behandlung von Patienten mit TTR-FAP im Stadium 1 zugelassen. Da die Leber der primäre Syntheseort des Transthyretins ist, bildet die Lebertransplantation eine Therapieoption. In Studien wird zudem die Wirksamkeit von Small interfering RNAs und Antisense-Oligonukleotiden geprüft.

TABELLE 367e-5 Lipidspeicherkrankheiten

Gaucher-Krankheit
Niemann-Pick-Krankheit
Abetalipoproteinämie
Tangier-Krankheit
Fabry-Krankheit
Hyperlipoproteinämie Typ I und IV

Granulomatöse Infiltrationen

Granulome innerhalb des Lebergewebes stellen immer wieder Zufallsbefunde im Zuge der Abklärung erhöhter Leberwerte dar. Granulome treten beispielsweise im Rahmen cholestatischer Lebererkrankungen wie einer primär biliären Zirrhose auf, wobei hier in der Regel weitere charakteristische klinische (z. B. Pruritus, Erschöpfung) und laborchemische (erhöhte Cholestaseparameter, antimitochondriale Antikörper) Befunde vorhanden sind. Am häufigsten finden sich Granulome in der Leber bei der Sarkoidose (Kap. 390). Gewöhnlich ist bei einer Beteiligung der Leber im Rahmen einer Sarkoidose keine spezifische Behandlung erforderlich. Ein geringer Teil der Patienten entwickelt allerdings eine signifikante Fibrose, die in einer Zirrhose bis hin zum Leberversagen münden kann. In diesen Fällen kann eine immunsuppressive Therapie oder sogar eine Lebertransplantation erforderlich werden. Bei Patienten, bei denen die granulomatöse Infiltration der Leber nicht mit einer Sarkoidose in Verbindung steht, ist eine Therapie hingegen selten erforderlich. Zur Diagnosestellung ist eine Punktion unerlässlich. Einige Medikamente, wie beispielsweise Allopurinol, können ebenfalls zu einer granulomatösen Infiltration führen.

Lymphome

Auch bei Lymphomen kann es zu einer Leberbeteiligung mit bildmorphologisch abgrenzbarer Raumforderung kommen. Ebenso kann es sich jedoch auch um eine diffuse Infiltration handeln, die der Bildung verborgen bleibt (Kap. 134). Die Patienten können eine schwere Lebererkrankung mit Ikterus und Hypalbuminämie sowie einen mäßigen Anstieg der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase entwickeln. Die definitive Diagnose ist nur histologisch zu sichern.

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

- ADAMS D, SUHR OB, HUND E et al: First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 29(Suppl 1):S14–S26, 2016
- BESUR S, HOU W, SCHMELTZER P, BONKOVSKY HL: Clinically important features of porphyrin and heme metabolism and the porphyrias. *Metabolites* 4(4):977–1006, 2014
- EUROPEAN ASSOCIATION FOR STUDY OF LIVER (EASL): EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol* 56:671–85, 2012
- SILVERMAN EK, SANDHAUS RA: Alpha1-antitrypsin deficiency. *N Engl J Med* 360:2749–57, 2009
- SIVAKUMAR M, POWELL LW: Management of human factors engineering-associated hemochromatosis: A 2015 update. *World J Hepatol* 8(8):395–400, 2016