

## Isolierte Erhöhung der $\gamma$ GT: Was ist diagnostisch erforderlich?

### *Isolated elevation of $\gamma$ GT: What should be the diagnostic approach?*

**Glossar:** ALT=Alanin-Aminotransferase, AP=Alkalische Phosphatase, AST=Aspartat-Aminotransferase,  $\gamma$ GT=Gamma-Glutamyltransferase, NASH=Nichtalkoholische Steatohepatitis, oGTT=oraler Glucosetoleranztest

Im Zusammenhang mit Lebererkrankungen wurde die Erhöhung der Gammaglutamyltransferase ( $\gamma$ GT) im Serum bereits 1961 beschrieben (6). Im Kontext mit den Serumaktivitäten der Alanin-Aminotransferase (ALT), der Aspartat-Aminotransferase (AST) und der Alkalischen Phosphatase (AP) gehört die  $\gamma$ GT heute zu den am häufigsten bestimmten Laborwerten in der Hepatologie. Die erhöhte  $\gamma$ GT gilt als sensitiver Indikator eines hepatozellulären Schadens, jedoch ohne ausreichende Spezifität für definierte Lebererkrankungen oder hepatischen Ursprung. Bei alkoholischen und cholestatischen Lebererkrankungen eignet sich die Aktivität der  $\gamma$ GT zur Verlaufskontrolle und Beurteilung des therapeutischen Erfolgs. Die Interpretation einer isolierten Erhöhung der  $\gamma$ GT ist nicht nur in hepatologischen Ambulanzen eine relevante Frage. Vorsorge-, Screening- oder arbeitsmedizinische Untersuchungen bei prima vista Gesunden bringen die isoliert erhöhte  $\gamma$ GT ans Licht und werfen damit die Frage der klinischen Relevanz dieses Befundes auf. In der Rangfolge der Häufigkeiten sind zuerst toxische und metabolische, dann entzündliche und autoimmune bzw. seltene Ursachen zu bedenken (8).

### Vorkommen, Struktur und Funktion der $\gamma$ GT

Die  $\gamma$ GT ist ein vorwiegend membrangebundenes Glykoprotein und kommt extrahepatisch in Epithelzellen von Pankreas, Milz, Herz, Lunge, Dünndarm, Hirn und Nieren vor. Obwohl die höchste Aktivität in den Nierenzellen gemessen wird, stammt die normale Serumaktivität des Gesunden vorwiegend aus der Leber. Das Enzym ist primär an der kanalikulären Membran der Hepatozyten exprimiert. Bei stimulierter Synthese kommt es vermehrt zum Nachweis an der sinusoidalen Membran. Da diese nur eine unvollständige Basalmemb-

ran besitzen, wird die Translokation der  $\gamma$ GT über den Disse-Raum in das Blut möglich. Zeitverzögert wird die  $\gamma$ GT in proliferierenden Gallengangsepithelien, z.B. im Rahmen einer mechanischen Cholestase, induziert.

Im Serum lässt sich das Enzym gelöst in freier, komplexer oder posttranslational modifizierter Form nachweisen. Herkunftsabhängig ist die  $\gamma$ GT unterschiedlich sialiert. Hepatische Formen zeigen eine ausgeprägtere Ausstattung mit Sialinsäure als die des Pankreas und der Nieren. Die Analyse dieser Varianten zum Rückschluss auf das Ursprungsorgan hat sich klinisch nicht durchgesetzt.

Die  $\gamma$ GT katalysiert die Übertragung von  $\gamma$ -Glutamylresten auf Peptide. Hinzu kommen die Funktionen einer Glutaminase und der Transport von Aminosäuren und Peptiden durch die Zellmembran. Die Höhe der  $\gamma$ GT nimmt mit dem Alter zu. Bei Männern sind die Enzymaktivitäten nicht nur höher als bei Frauen, sie steigen auch im Alter stärker an.

**kurzgefasst: Die normale Serumaktivität der  $\gamma$ GT stammt beim Gesunden überwiegend aus der Leber. Die erhöhte  $\gamma$ GT ist ein sensitiver Indikator eines hepatozellulären Schadens, jedoch mit nur geringer Spezifität.**

### Grundlagen der erhöhten Aktivität der $\gamma$ GT im Serum

#### Vermehrte Synthese bzw. Induktion

Klassische Substanzen wie Barbiturate, Phenytoin, Kontrazeptiva und Alkohol repräsentieren nur einen kleinen Teil der über 100 bekannten Substanzen, die zur individuell unterschiedlichen Induktion der  $\gamma$ GT führen. Bei intakter Zellmembran folgt der Übertritt der  $\gamma$ GT nach extrazellulär einem Konzentrationsgefälle. Damit kann eine alleinige Induktion der De-novo-Synthese ohne Zellschaden ausreichen, die Konzentration der  $\gamma$ GT im Serum zu erhöhen.

#### Institut

<sup>1</sup> Medizinische Klinik II, Gastroenterologie, Hepatologie, Diabetes und Stoffwechsel, Endokrinologie, Infektiologie und Reisemedizin, Onkologie und Internistische Intensivmedizin, Klinikum Chemnitz gGmbH

<sup>2</sup> Institut für Pathologie, Klinikum Chemnitz gGmbH

<sup>3</sup> Medizinische Klinik I, Abteilung Gastroenterologie/Infektiologie und Hepatologie, Friedrich Alexander Universität Erlangen Nürnberg

#### Korrespondenz

Prof. Dr. med. Ulrich Stölzel · Medizinische Klinik II, Gastroenterologie, Hepatologie, Diabetes und Stoffwechsel, Endokrinologie, Infektiologie und Reisemedizin, Onkologie und Internistische Intensivmedizin Klinikum Chemnitz gGmbH · 09116 Chemnitz · Flemmingstraße 2 · Tel.: 0371/3333232 · Fax: 0371/3333224 · E-Mail: u.stoelzel@skc.de

eingereicht: 14.5.2004 · akzeptiert: 22.7.2004

#### Bibliografie

DOI: 10.1055/s-2004-831371

Dtsch Med Wochenschr 2004; 129:S54-S56 · © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

U. Stölzel<sup>1</sup>

A. Teubner<sup>1</sup>

J. Ernstberger<sup>1</sup>

J.-O. Habeck<sup>2</sup>

D. Schuppan<sup>3</sup>

### Vermehrte Freisetzung aus Zellen oder Zellmembranen

Membraninstabilität bis hin zur Desintegration bei Zelltod führen zu erhöhter Serumaktivität. Ferner scheint bei Cholestase die Detergenzwirkung bestimmter Gallensäuren ein Herauslösen der  $\gamma$ GT aus der Zellmembran zu erleichtern. Ursodeoxycholsäure stabilisiert die Zellmembran und senkt erhöhte  $\gamma$ GT-Werte. Alkohol induziert die intestinale Form der  $\gamma$ GT.

### Verminderte Clearance oder biliäre Exkretion

Die Halbwertszeit der  $\gamma$ GT wird mit 3–4 Tagen angegeben. Weniger sialierte Formen der  $\gamma$ GT aus Pankreas und Niere unterliegen im Rattenmodell einer beträchtlich höheren hepatischen Clearance. Da die höhergradig sialierten Leberformen eine längere Halbwertszeit besitzen, repräsentieren die Serumaktivitäten weitestgehend hepatische Prozesse.

Bei physiologisch etwa zehnfach höherer Konzentration der  $\gamma$ GT in der Galle als im Serum kommt es zur biliären Exkretion. Im Rattenexperiment kann ein Anstieg der  $\gamma$ GT bis zu 24 Stunden nach einer Gallengangligatur durch pharmakologische Hemmung der Proteinsynthese nicht unterdrückt werden. Der in dieser Phase registrierte Anstieg erfolgt offensichtlich nicht durch De-novo-Synthese, sondern durch Retention (3). Für cholestatische Lebererkrankungen ist die erhöhte  $\gamma$ GT pathognomonisch. Ein geringer Teil des Enzyms wird renal eliminiert. 10% aller Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz weisen erhöhte  $\gamma$ GT Werte auf (1).

**kurzgefasst:** Eine erhöhte Aktivität der  $\gamma$ GT entsteht durch Induktion, vermehrte Freisetzung, veränderte Zellmembraneigenschaften und eine verminderte Clearance oder biliäre Exkretion.

### Diagnostik bei isoliert erhöhter $\gamma$ GT

#### Anamnese

Die Anamnese sollte potenzielle Schadstoffe und Induktoren der  $\gamma$ GT (Alkohol, Medikamente) beinhalten. Neben berufsbedingten Expositionen sind auch seltene Ursachen, wie die Einnahme von Anabolika oder Produkten aus der Naturheilkunde zu bedenken. Darüber hinaus sind das Körpergewicht, die vegetative Anamnese, die Frage nach Juckreiz, weitere Begleiterkrankungen und die familiäre Häufung von Diabetes relevant. Eine vermehrte Hautverletzlichkeit und Photosensibilität bei Porphyria cutanea tarda und Protoporphyrinurie wird oft erst nach gezieltem Befragen angegeben. Klagt ein Patient über Dyspnoe, kann dies Ausdruck einer Rechtsherzinsuffizienz und somit Hinweis für eine Lebervenenstauung mit isoliert erhöhter  $\gamma$ GT sein.

#### Körperliche Untersuchung

Es ist per „Blickdiagnose“ relativ rasch möglich, nach Leberhautzeichen, vermehrter Hautpigmentierung, neurologischen Störungen, einer abnormen Fettverteilung oder Behaarung (Schläfenbehaarung bei Porphyrie) und möglicherweise Anabolika-bedingter Muskelhypertrophie zu suchen. Da eine Reihe endokriner Störungen (z.B. M. Cushing, M. Addison, Hypothyreose, Adrenogenitales Syndrom, Prolaktinom) mit metabolischen Störungen der Leber einhergehen, sollte nach Indizien für diese Erkrankungen gesucht werden. Als Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz darf dem Untersucher eine Halsvenenstauung nicht entgehen. Eine Hypertonie als Teil des Metabolischen Syndroms muss ausgeschlossen werden.

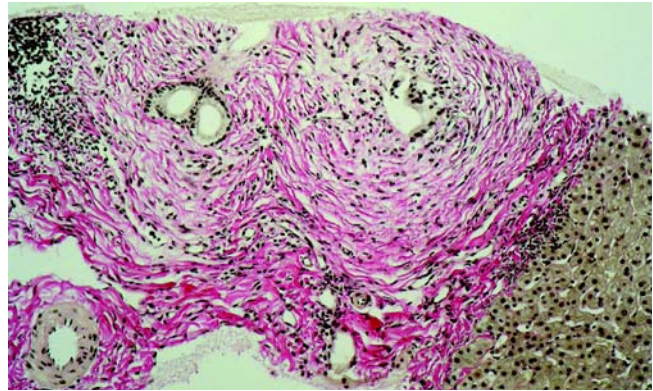


Abb. 1 Histologischer Befund bei früher primär sklerosierender Cholangitis: konzentrische Fibrosen um die Cholangien (Färbung: van Gieson, 20-fache Vergrößerung).

#### Sonographie

Die Sonographie hat einen hohen Stellenwert. Allein der Nachweis einer echoreichen Leberstruktur verweist unspezifisch auf toxische, metabolische oder entzündliche Ursachen. Zusätzlich können die intra- und einsehbaren extrahepatischen Anteile der Gallenwege beurteilt werden. Raumforderungen und Strukturstörungen der Leber beeinflussen die  $\gamma$ GT im Serum unterschiedlich. Fokal noduläre Hyperplasien, Leberhämangiome und isolierte Leberzysten verursachen nur selten eine erhöhte  $\gamma$ GT. Bei Lebermetastasen, beim cholangio- oder hepatozellulären Karzinom, beim Caroli-Syndrom, bei der Zystenleber und der Peliosis hepatis wird dagegen eine Erhöhung der  $\gamma$ GT erwartet. Wegweisende Befunde fehlen jedoch beispielsweise bei einer Frühform der chronischen nicht eitrig destruirenden Cholangitis (PBC).

#### Laboranalytik

Deutet die Anamnese auf Schadstoffe als Ursache hin, vereinbaren wir nach 2- bis 4-wöchiger Karenz eine Befundkontrolle. Bei strikter Alkoholkarenz nimmt die  $\gamma$ GT bereits nach einer Woche ab. Medikamentös verursachte Veränderungen bilden sich in der Regel rasch zurück. In einer kleineren Studie wurde allerdings über steigende  $\gamma$ GT-Werte nach dem Absetzen der Anabolika bei Bodybuildern berichtet (7).

**Stufe 1:** Fehlen Hinweise für exogene Noxen, so wird die  $\gamma$ GT kontrolliert und durch ein Basislabor (Blutbild, Blutzucker, oraler Glucosetoleranztest, Kalium, Natrium, Calcium, ALT, AST, AP, Gesamtprotein und Elektrophorese, Kreatinin, Triglyceride, Gesamtcholesterin (HDL, LDL), Anti-HCV, Anti-HBc, C-reaktives Protein, Eisen, Ferritin und das TSH) ergänzt.

Die Diagnose einer PBC fordert die Bestimmung der antimitochondrialen Antikörper (AMA) (2). Bei pathologischem oGTT sind auch seltenere Ursachen der Insulinresistenz (M. Cushing, Siderosen (z.B. die hyperferritinämische Form der Insulinresistenz)) und entzündliche Erkrankungen zu bedenken.

Bei einem Body-Mass-Index (BMI)  $> 25\text{kg/m}^2$  und pathologischem oGTT ist die Insulinresistenz Ursache für die nicht alkoholisch bedingte Steatosis und Steatohepatitis (NASH). Diese Konstellation gewinnt wegen der möglichen Progression in eine chronische Lebererkrankung bis zur Zirrhose zunehmende Bedeutung.

**Stufe 2:** Persistiert die erhöhte  $\gamma$ GT nach 3–6 Monaten, muss durch Laboranalytik auch nach selteneren Ursachen gesucht werden.

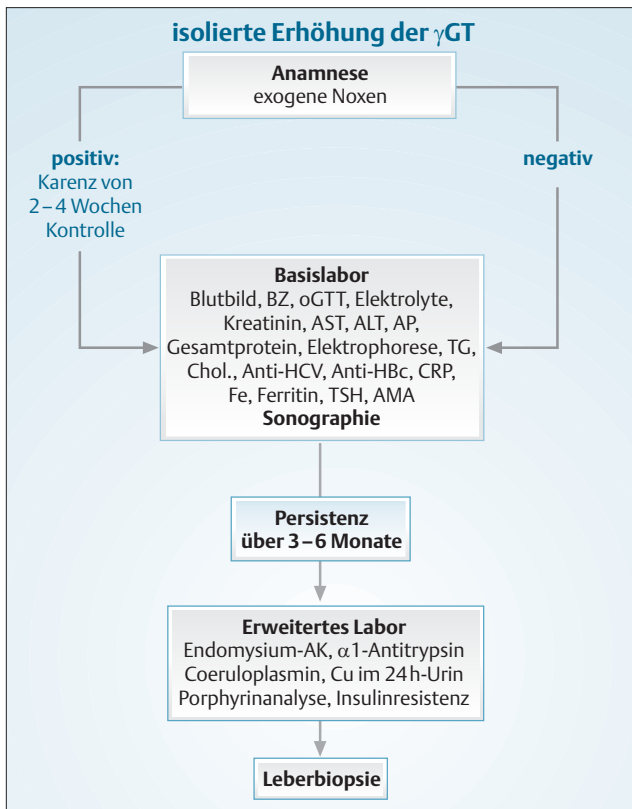


Abb.2 Diagnostischer Algorithmus bei isolierter Erhöhung der  $\gamma$ GT. ALT=Alanin-Aminotransferase, AP=Alkalische Phosphatase, AST=Aspartat-Aminotransferase,  $\gamma$ GT=Gamma-Glutamyltransferase, NASH=Nicht-alkoholische Steatohepatitis, oGTT=oraler Glucosetoleranztest

Hinzu kommen in der Symptomatik kompensierte Darmerkrankungen wie die silente Sprue, die durch die Bestimmung der IgA-Antikörper gegen Gewebstransglutaminase (Endomysium) und Biopsien aus dem tiefen Duodenum diagnostiziert werden kann.

Ferner sollte die  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Konzentration im Serum als Hinweis für eine Defizienz quantifiziert werden. Man findet bei 12–15% der Erwachsenen mit PiZ- und PiSZ-Mutation minimal erhöhte Leberwerte, darunter auch eine erhöhte  $\gamma$ GT. Diese Patienten sollten auf die Vermeidung zusätzlicher Schädigungen (Übergewicht, Alkohol) aufmerksam gemacht werden, da fast alle Lebererkrankungen erst durch Begleitnoxen zum klinisch manifesten Leberschaden führen.

Ein M. Wilson, der sich auch atypisch und spät jenseits des 40. Lebensjahres manifestieren kann, wird durch das Coeruloplasmin im Serum, die Messung der Kupferausscheidung im 24-Stunden-Urin sowie die obligate Suche nach einem Kayser-Fleischer-Cornealring diagnostiziert.

Gibt es Hinweise auf hepatische Porphyrinen und die Protoporphyrinurie, müssen Urin-, Stuhl- und Blutuntersuchungen in einem kompetenten Labor (siehe [www.porphyrurie.de](http://www.porphyrurie.de)) analysiert werden. Etwa 25% der Patienten mit erythropoetischer Protoporphyrinurie haben eine hepato biliäre Beteiligung. Die isoliert erhöhte  $\gamma$ GT findet man in Latenzphasen hepatischer Porphyrinen.

## Leberbiopsie

Die Entscheidung zur Leberbiopsie steht am Ende der nicht invasiven Diagnostik. Mögliche Konsequenzen und Risiken sind zu überdenken.

Insgesamt stellen wir die Indikation eher zurückhaltend, da sowohl mit als auch ohne Leberbiopsie in 10–20% der Fälle die Genese nicht zu klären ist (8). Selten wurde unerwartet die histologische Diagnose einer Leberzirrhose gestellt (4). Obwohl sich oft keine unmittelbaren therapeutischen Konsequenzen (antivirale Therapien, Immunsuppression oder Aderlass) ergeben, hat der Befund eine prognostische Relevanz. **Abb.1** zeigt den histologische Befund eines Patienten mit isoliert erhöhter  $\gamma$ GT, inaktiver Colitis ulcerosa und zurückliegender Einnahme von Anabolika. Bei unauffälliger ERCP war ausschließlich der histologische Befund (konzentrische Fibrosen um die Cholangien) wegweisend für die Diagnose einer frühen primär sklerosierende Cholangitis.

Die Leberzirrhose ist ein Risikofaktor für die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms. Jeder Biopsiezylinder muss unter langwelligem UV-Licht auf das Vorliegen einer Rotfluoreszenz durch Porphyrine geprüft werden.

Bei Übergewichtigen mit Steatosis hepatis bzw. Steatohepatitis könnte der Schweregrad des histologischen Befundes die Ernsthaftigkeit der ärztlichen Empfehlungen unterstützen. Die Diskussionen der letzten Jahre über die NASH veranlassen uns zunehmend, bei diesen Patienten eine Leberbiopsie durchzuführen. Kürzlich wurde bei isoliert erhöhter  $\gamma$ GT eine isolierte idiopathische dukto biliäre Hyperplasie (IDH) beschrieben (5).

**kurzgefasst: Am Beginn der Diagnostik bei isolierter Erhöhung der  $\gamma$ GT steht die gründliche Anamnese. Danach folgt ein Basislabor mit Sonographie. Bei persistierender  $\gamma$ GT-Erhöpfung sollten seltenere Erkrankungen mit einem erweiterten Labor nach 3–6 Monaten erfasst werden. Die Indikation zur Leberbiopsie muss im Einzelfall geprüft werden.**

## Fazit

Eine isolierte Erhöhung der  $\gamma$ GT wird nicht nur bei prä-, intra- bzw. posthepatischen Störungen beobachtet, sondern auch bei endokrinen Erkrankungen, Niereninsuffizienz und anderen Ursachen. Anamnese, körperliche Untersuchung, Sonographie und Laborkontrollen bilden zusammen ein Basisprogramm, das individuell differenziert ergänzt werden kann (Abbildung 2). Nur selten ist eine Leberbiopsie erforderlich. Die isoliert erhöhte  $\gamma$ GT impliziert meist eine gute Prognose, kann jedoch auch Indikator einer ernst zu nehmenden Erkrankung sein.

## Literatur

- 1 Fine A, McIntosh WB. Elevation of serum gamma-glutamyl transpeptidase in end stage chronic renal failure. *Scott Med J* 1975; 20: 113–115
- 2 Kaplan MM. Primary Biliary Cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 1570–1580
- 3 Putzki H, Reichert B. The serum activities of AP, Gamma GT, GIDH and GPT after bile duct obstruction and ethionine in rat. *Gastroenterol J* 1990; 50: 50–52
- 4 Schwake L, Müller U, Theilmann L, von Herbay A, Hofmann WJ, Stremmel W, Kalinowski B. Klinischer Nutzen und diagnostische Bedeutung der Leberbiopsie bei chronisch erhöhten Leberwerten nicht viraler Genese. *Z Gastroenterol* 2003; 41: 303–309
- 5 Sonzogni A, Colloredo G, Fabris L, Cadamuro M, Paris B, Roffi L, Bovo G, Poggio PD, Portmann BC, Strazzabosco M. Isolated idiopathic bile ductular hyperplasia in patients with persistently abnormal liver function tests. *J Hepatol* 2004; 40: 592–598
- 6 Szczeklik E, Orłowski M, Szweczek A. Serum gamma-glutamyl transpeptidase activity in liver disease. *Gastroenterology* 1961; 41: 353–359
- 7 Urhausen A, Torsten A, Kindermann W. Reversibility of effects on blood cells, lipids, liver function and hormones in former anabolic-androgenic steroid abusers. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 84: 369–375
- 8 von Herbay A, Strohmeyer G. Die erhöhte  $\gamma$ -GT ( $\gamma$ -Glutamyltransferase). *Dtsch Med Wochenschr* 1994; 119: 1041–1044