

# Gilbert-Meulengracht-Syndrom



Partnerschaftspraxis für Laboratoriumsmedizin und Mikrobiologie

Falkestraße 1 · 31785 Hameln · Tel. 0 51 51/95 30-0 · Fax 0 51 51/95 30-50 00  
Hinterer Brühl 21 · 31134 Hildesheim · Tel. 0 51 21/93 63-0 · Fax 0 51 21/93 63-13  
[www.nordlab.de](http://www.nordlab.de) · [info@nordlab.de](mailto:info@nordlab.de)



## Gilbert-Meulengracht-Syndrom

Molekulargenetische Diagnostik schafft Klarheit über die häufigste Erkrankung des hepatischen Bilirubin-Stoffwechsels

### Hintergrund

Das Gilbert-Meulengracht-Syndrom ist die häufigste Erkrankung des hepatischen Bilirubin-Stoffwechsels. In Europa sind ca. 9 % der Bevölkerung betroffen. Ursächlich ist ein autosomal-rezessiv vererbter Gendefekt im UGT1A-Gen, welcher zu einer verminderten Aktivität des Enzyms UDP-Glukuronosyltransferase führt. Dieses ist für die Konjugation von Bilirubin mit Glukuronsäure verantwortlich, wodurch das Bilirubin in einen wasserlöslichen Zustand überführt und eine renale Ausscheidung ermöglicht wird. Bei Menschen mit dem Gilbert-Meulengracht-Syndrom ist die Aktivität der UDP-Glukuronosyltransferase im Vergleich zu einem gesunden Menschen auf etwa 30 % reduziert.

Klinisch macht sich dies in der Regel durch unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Bauchschmerzen oder Übelkeit bemerkbar, auch ein leichter Ikterus der Skleren oder der Haut ist möglich. In der Regel verstärken sich diese Symptome bei körperlicher Belastung, Infektionen, Stress, Alkoholkonsum, bestimmten Medikamenten oder Fasten. Zudem gilt das Gilbert-Meulengracht-Syndrom als prädispo-

nierender Faktor für die Gallensteinbildung bei Kindern und Erwachsenen. Die Beschwerden beginnen meist mit Beginn der Pubertät und betreffen Männer häufiger als Frauen.

Als typische Laborkonstellation zeigt sich eine leichte Hyperbilirubinämie mit Erhöhung des indirekten Bilirubins bei normalen direkten Bilirubinwerten. Weitere Leberwerte wie GOT, GPT,  $\gamma$ -GT oder AP sind normwertig, auch Zeichen einer Hämolyse finden sich nicht.

### Aufbau des UGT1A-Gens

Bei der dem Gilbert-Meulengracht-Syndrom zugrunde liegenden UGT1A1\*28-Genvariante<sup>1</sup> kommt es zu einer Verlängerung um eine TA-Einheit in der TATAA-Sequenz des Promotors [A[TA]7TAA anstelle von A[TA]6TAA). Dies führt zu einer verminderten Aktivität des Enzyms UDP-Glukuronosyltransferase mit den oben beschriebenen Symptomen.

Auch dem Crigler-Najjar-Syndrom liegen Mutationen im UGT1A-Gen zugrunde. Es werden hier-

bei zwei Formen unterschieden: der Typ 1<sup>2</sup> führt zu einem vollständigen Funktionsverlust der UDP-Glukuronosyltransferase, was sich unmittelbar nach der Geburt mit exzessiven Hyperbilirubinämien manifestiert. Unbehandelt versterben betroffene Patienten bereits in der frühen Kindheit. Der Typ 1<sup>3</sup> verläuft milder als der Typ 1, da eine Restaktivität der UDP-Glukuronosyltransferase erhalten bleibt, trotzdem besteht auch hier eine deutliche klinische Symptomatik ab früher Kindheit.

### Warum ist eine Diagnostik sinnvoll?

Auch wenn das Gilbert-Meulengracht-Syndrom normalerweise keine schwerwiegenden gesundheitlichen Auswirkungen hat und eine Therapie in der Regel nicht erforderlich ist, ist eine sichere Diagnosestellung sinnvoll, um Patienten über die Ursache ihrer Beschwerden aufklären zu können. Dies kann einerseits betroffenen Menschen die Angst nehmen an einer prognoseverschlechternden Krankheit zu leiden, andererseits können so auch gezielt symptomverstärkende Faktoren wie Fasten, körperliche Belastung, Alkohol- oder Nikotinkonsum gemieden werden. Auch bei der Medikamentenverordnung sollten etwaige Unverträglichkeiten, bzw. stärker ausfallende Nebenwirkungen

beachtet werden, da der Abbau bestimmter Arzneimittel (u.a. Ketoprofen, Amitriptylin, Irinotecan, Ketoconazol) bei Patienten mit dem Gilbert-Meulengracht-Syndrom vermindert ist.

### Durchführung der Analyse

Wir ermitteln die dem Gilbert-Meulengracht-Syndrom zugrunde liegende Mutation im UGT1A-Gen (UGT1A1\*28) mittels real-time-PCR.

Das Gilbert-Meulengracht-Syndrom manifestiert sich nur bei Menschen, die homozygot für die oben genannte Variante sind. Heterozygote Träger (bis zu 42 % der Bevölkerung) haben jedoch im Durchschnitt höhere Plasma-Bilirubinkonzentrationen als Personen mit zwei Wildtyp-Allelen.

Zur Durchführung der Untersuchung benötigen wir eine Monovette EDTA-Blut und eine unterschriebene Einverständniserklärung zur genetischen Untersuchung gemäß Gendiagnostikgesetz.

Da es sich hierbei um eine molekulargenetische Untersuchung handelt, wird diese extrabudgetär abgerechnet und belastet somit nicht Ihr Laborbudget.

### Aufbau des UGT1A-Gens

