

**Aktuelle Laborinformation 02/2003**

**Molekulare Diagnostik: Gilbert-Syndrom (Morbus Meulengracht)**

Die einfache familiäre Hyperbilirubinämie wurde bereits vor etwa 100 Jahren beschrieben und wird als Gilbert-Syndrom oder Morbus Meulengracht bezeichnet. Es handelt sich um leichte unkonjugierte Hyperbilirubinämien mit geringgradigem Ikterus (Gesamtbilirubin selten über 60 µmol/l). Das Gilbert-Syndrom hat keinen eigenständigen Krankheitswert, kann aber in Kombination mit hämolytischen Syndromen (u.a. Thalassämie) und bei Applikation bestimmter Pharmaka im Sinne eines pharmakogenetischen Syndroms von Bedeutung sein.

Die klinische Ausprägung des Gilbert-Syndroms ist meist mild. Die Bilirubinkonzentrationen sind Schwankungen unterworfen, regelmäßig wird über Anstiege nach längerer Nahrungskarenz berichtet. Neben der familiären Häufung ist weiterhin eine abnehmende Intensität nach dem vierten Lebensjahrzehnt typisch.

Pathogenetisch liegt dem Gilbert-Syndrom ein Defekt in der Kopplung von Bilirubin an Glucuronsäure zugrunde, der auf Veränderungen in der Bilirubin-UDP-Glucuronyltransferase UGT1A1 zurückgeführt werden konnte. In der Promoter-Region des Gens finden sich ursprünglich sechs Wiederholungen der Basen Thymin und Adenin (TA<sub>6/6</sub>). Die heterozygote Insertion des Dinukleotids (TA<sub>6/7</sub>) geht mit minimalen Bilirubinerhöhungen einher, die homozygote Insertion (TA<sub>7/7</sub>) ist mit einer deutlichen Einschränkung der Enzymaktivität und klinisch mit dem Gilbert-Syndrom assoziiert (autosomal-rezessiver Erbgang). Zusätzliche Allelvarianten im Promoter-Genotyp (TA<sub>5</sub> bzw. TA<sub>8</sub>) werden beim Gilbert-Syndrom selten gefunden.

Populationsstudien haben belegt, daß die genetische Anlage des Gilbert-Syndroms in der europäischen Bevölkerung sehr häufig ist, etwa 5 bis 10 % weisen den Genotyp UGT1A1 TA<sub>7/7</sub> auf. Die klinische Penetranz ist jedoch gering, was auf modifizierende Gene und/oder Umweltfaktoren schließen läßt.

Die molekularbiologische Analyse des UGT1A1-Promoter-Genotyps beweist die genetische Grundlage der unkonjugierten Hyperbilirubinämie und ersetzt diagnostische Provokationstests (Kalorienreduktion, Nikotinsäure-Applikation).

**Indikation zur molekularbiologischen Analyse des UGT1A1-Promoter-Genotyps:**

- Nichthämolytische unkonjugierte Hyperbilirubinämie unklarer Genese
- Abgrenzung des Gilbert-Syndroms vom Crigler-Najjar-Syndrom
- Familienuntersuchung bei bekanntem Indexpatienten
- Gutachterliche Fragestellungen

**Patientenvorbereitung:** keine Transfusionen in den zurückliegenden zwei Wochen

**Einsendematerial:** EDTA-Blut 2,7 ml (EDTA II)

**Methode:** Polymerasekettenreaktion (PCR)  
Elektrophoretische Trennung der PCR-Produkte

**Referenzbereich:** Homozygotie Wildtypallel UGT1A1 (TA<sub>6/6</sub>)

**Medizinische Bewertung:** s. Befundbericht

**Hinweise:** Routineanforderungsschein verwenden, im Feld Diagnose  
M. Gilbert-Meulengracht (Molekulare Diagnostik) eintragen

**Literatur (Auswahl):**

Bosma PJ: Inherited disorders of bilirubin metabolism. *J Hepatol* 2003;38:107-117

Bosma PJ, Chowdhury JR, Bakker C et al.: The genetic basis of the reduced expression of bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 in Gilbert's syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:1171-1175

Kraemer D, Scheurle M: Morbus Gilbert und Crigler-Najjar-Syndrom Typ I und II beruhen auf Mutationen im selben Genlocus UGT1A1. *Med Klinik* 2002;97:528-532

Tukey RH, Strassburg CP: Human UDP-glucuronosyltransferases: metabolism, expression, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000;40:581-616