



Titel:	Neonatal kolestase
Forfattergruppe:	Allan Rasmussen, Kasper Dalby, Lars Søndergaard Johansen, Marianne Hørby Jørgensen, Mikkel Malham Knudsen, Bente Andreassen, Lise Borgwardt og Vibeke Brix Christensen
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Gastroenterologi- og ernæringsudvalget
Tovholders navn og mail:	Vibeke Brix Christensen, mail: vibeke.brix.christensen@regionh.dk

Neonatal kolestase

Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	1
Differentialdiagnoser	2
Undersøgelser	2
Behandling	3
Monitorering	3
Referencer	4
Interessekonflikter	5
Appendiks	5

Resume

Neonatal kolestase ses hos 1:2500 mature børn. Det er oftest patologisk og indikerer hepatobiliær dysfunktion. Hyppigste enkeltdiagnose til neonatal kolestase er galdevejsatresi (25-40%). Børn over 2 leveuger med ikterus skal have målt fraktioneret bilirubin. Konjungeret bilirubin over 17 $\mu\text{mol/l}$ bør udredes uafhængigt af total bilirubin værdi.

Baggrund

Kolestase er defineret som reduceret galdedannelse eller galde-flow, der resulterer i ophobning af galdesubstanser i leveren, og dermed forhøjet plasma niveauer.

Symptomer og objektive fund

Ikterisk udseende, eventuel lys afføring og mørk urin. Nogle børn er i dårlig trivsel.

Fuld anamnese inklusiv

- Graviditetskomplikationer herunder infektioner, gestationsalder og fødselsvægt (IUGR/SGA).
- Arvelige sygdomme eller uforklarlig spædbarnsdød i familien.
- Beslægtede forældre
- Ernæring

Eventuelle objektive fund

- Stetoskopi, primært udelukke pulmonal stenose (Alagilles syndrom)
- Dymorphe træk, sommerfugle-vertebrae på rtg af thorax (Alagilles syndrom)
- Kradsemærker, ascites, caput medusae, spider naevi, organomegali
- Neurologiske symptomer (f.eks. Nieman Pick type c og Alpers)
- Evt infektionstegn.

Er barnet er akut påvirket, bør metabolisk sygdom eller infektion mistænkes.

Differentialdiagnoser

Konjugereret neonatal hyperbilirubinæmi over 17 $\mu\text{mol/l}$.

Ekstrahepatisk galdevejsobstruktion: Galdevejs atresi, Choledocuscyste, galdesten

Infektion F.eks: Kongenit CMV, Toxoplasmose, Herpes simplex, Urinvejsinfektion, Sepsis, HIV

Alloimmune: Gestational alloimmune liver disease (GALD, tidl neonatal hæmokromatose)

Metabolske eller arvelige sygdomme: alfa-1-antitrypsinmangel (A-1-AT), galaktosæmi, tyrosinæmi (type 1), Alagilles syndrom, Progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC), Cystisk fibrose
Kongenit galdesyntesedefekt, panhypofyseinsufficiens.

Parenteral ernæring

Undersøgelser (se flowchart)

Ved klinisk tegn på ikterus efter 2. leveuge måles fraktioneret bilirubin. Farve på afføring (se farvekort) samt konsistens b r bemærkes. Ved konjugereret hyperbilirubinæmi over 17 $\mu\text{mol/l}$ (fra amerikansk værdi på 1 mg/dL, der er den internationale anerkendte grænse) skal barnet udredes efter flowchartet. Forskelligt apparatur/analyseteknik kan give forskellige værdier, da de mest anvendte

metoder (dialo eller van den Berghe), måler samlet værdi af konjungeret bilirubin og deltabilirubin (bundet til albumin). Der findes analysemetoder, som kan måle præcise værdier af konjungeret bilirubin. Præmature børn med ikterus skal konfereres med specialafdeling. Overordnet bruges ultralydsscanning (UL) og galdevejskintigrafi ved mistanke om galdevejsatresi.

UL inklusiv flow måling i V porta udføres for at udelukke choledocus cyste eller galdesten samt længerevarende leverpåvirkning (Flow i V portae < 20cm/sek samt fibrosetegn i parenchym). Galdevejskintigrafi udføres indenfor 1-3 hverdage, afhængig af barnets kliniske tilstand og udføres med dynamisk skintigrafi over abdomen over 1 time med injektion på lejet, helst forudgået af 2 timers faste. Ved manglende tydelig udskillelse til flere segmenter i tarmgebetet indenfor 1 time, suppleres med statisk 3 timers optagelse over abdomen, ved fortsat manglende udskillelse suppleres med statisk 6 timers optagelse og herefter statisk 24 timers optagelse. Ved tvivl om udskillelse til tarm, kan foretages SPECT/lavdosis CT mhp. lokalisation. Der kan endvidere foretages dynamiske og statiske optagelser som AP-optagelse mhp. bedre lokalisation af fokus. Det er vigtigt at undersøgelsen foretages på nuklearmedicinske afdelinger, hvor der er erfaring i at udgøre og tolke undersøgelserne.

Blodprøver: Alanine transaminase (ALAT), Basisk fosfatase (BF), INR, gammaglutamyltransferase (GGT), glukose, albumin, C-reaktive protein (CRP), ferritin, antitrypsin, urin metabolisk screening og p-aminosyre samt CMV. Ved specifik mistanke om sygdom fx HIV tages relevante prøver. Der måles evt total galdesalte inden opstart af ursofalk og ved mistanke om genetiske sygdomme som fx Alagilles Syndrom laves gentest.

Behandling

Ved manglende udskillelse på galdevejskintigrafi henvises til børnekirurgisk afdeling, RH, med henblik på at udelukke galdevejsatresi.

Galdevejsatresi: Ved stærk mistanke om galdevejsatresi udføres peroperativ kolangiografi og leverbiopsi. Ved formodet mistanke om galdevejsatresi udføres Kasai hepatisk portoenerostomi (HPE) mhp. at reetablere galdeflow. Hvis HPE udføres inden 60 levedage vil 55-60% genetablere galdeflow, efter 90 levedage vil 25% opnå galdeflow.

Non-galdevejsatresi:

Behandlingskrævende tilstande som kan præsentere sig med kolestatisk ikterus ses oftest hos akut syge børn. Ved påvirket INR og evt. ALAT stigning overvejes akut leversvigt. Når akut leversvigt

er afkræftet kan der startes ursofalk (10-30 mg/kg x 2) mhp. at øge udskillelsen af bilirubin. Ved kraftig forhøjet ferritin (>1000 γ g/l) skal GALD eller hæmofagocytisk lymfohistiocytose (HLH) overvejes. Børneafdeling med ekspertise i dette kontaktes til videre diagnostik og behandling.

Monitorering

Galdevejsatresi:

Børn, der har fået HPE monitoreres med levertal og fraktioneret bilirubin. Værdier ved 3 måneders alderen er prognostiske. Andre tilstande som kræver kirurgiske indgreb er fx koledokus cyste og evt galdesten/obstruktion.

Non-Galdevejsatresi:

Klinisk stabile børn med normal udskillelse (<15 min) på galdevejsskintigrafi og normal leverbiokemi kan have inspiced bile duct, og blodprøverne følges med 1-4 ugers intervaller indtil konjugeret bilirubin er under 17 μ mol/l.

Ved alfa-1-antitrypsin under 1 mmol/l i blodet testes for de hyppigste mutationer for alfa-1-antitrypsin defekt (PIZZ og PIZS). Omkring 10 % af homozygote PIZZ har leverpåvirkning, som oftest bedres med alderen.

Børn med PFIC kan udvikle af progressiv kolestase og leverskade afhængig af undertypen. Galdesyresyntese defekter (BASD) er sjældne, men kan oftest behandles med slutprodukter af galdesyresyntesen.

Ved CMV undersøges for kongenit eller erhvervet tilstand (via PKU kort). Kan behandles med antivirale midler i neonatal perioden. Der laves UL og hørescreening. Ved herpes infektion eller mistanke herom sættes i antiviral behandling. Ved infektioner med fx toxoplasmose, HIV, urinvejsinfektion eller sepsis startes relevant behandling straks.

Svære endokrine forstyrrelser skal oftest medicinsk reguleres og monitoreres tæt.

Ved leverpåvirkning grundet total parenteral ernæring (TPN) forsøges ændring af lipidprofil og mængde.

Referencer

Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack CL, McLin VA, Molleston JP, Neimark E, Ng VL, Karpen SJ. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology,

and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016 Jul 16

Lauriti G, Zani A, Aufieri R, Cananzi M, Chiesa PL, Eaton S, Pierro A. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: a systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014 Jan;38(1):70-85

McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet.* 2000 Jan 1;355 (9197):25-9

Lien TH, Chang MH, Wu JF, Chen HL, Lee HC, Chen AC, Tiao MM, Wu TC, Yang YJ, Lin CC, Lai MW, Hsu HY, Ni YH; Taiwan Infant Stool Color Card Study Group. Effects of the infant stool color card screening program on 5-year outcome of biliary atresia in Taiwan. *Hepatology.* 2011 Jan;53(1):202-8

Lu FT, Wu JF, Hsu HY, Ni YH, Chang MH, Chao CI, Chen HL. γ -Glutamyl transpeptidase level as a screening marker among diverse etiologies of infantile intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014 Dec;59(6):695-701

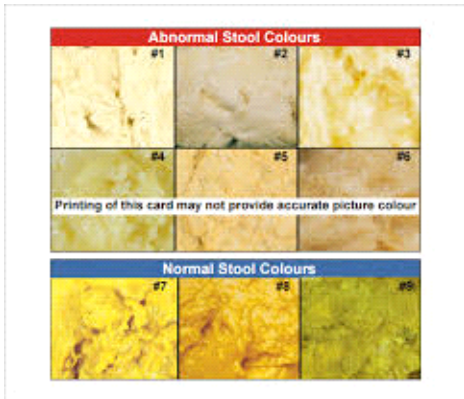
Sevilla A, Howman-Giles R, Saleh H, Trpezanovski J, Concannon R, Williams K, Chung D, Uren R. Hepatobiliary scintigraphy with SPECT in infancy. *Clin Nucl Med.* 2007 Jan;32 (1):16-23.

Interessekonflikter

Ingen.

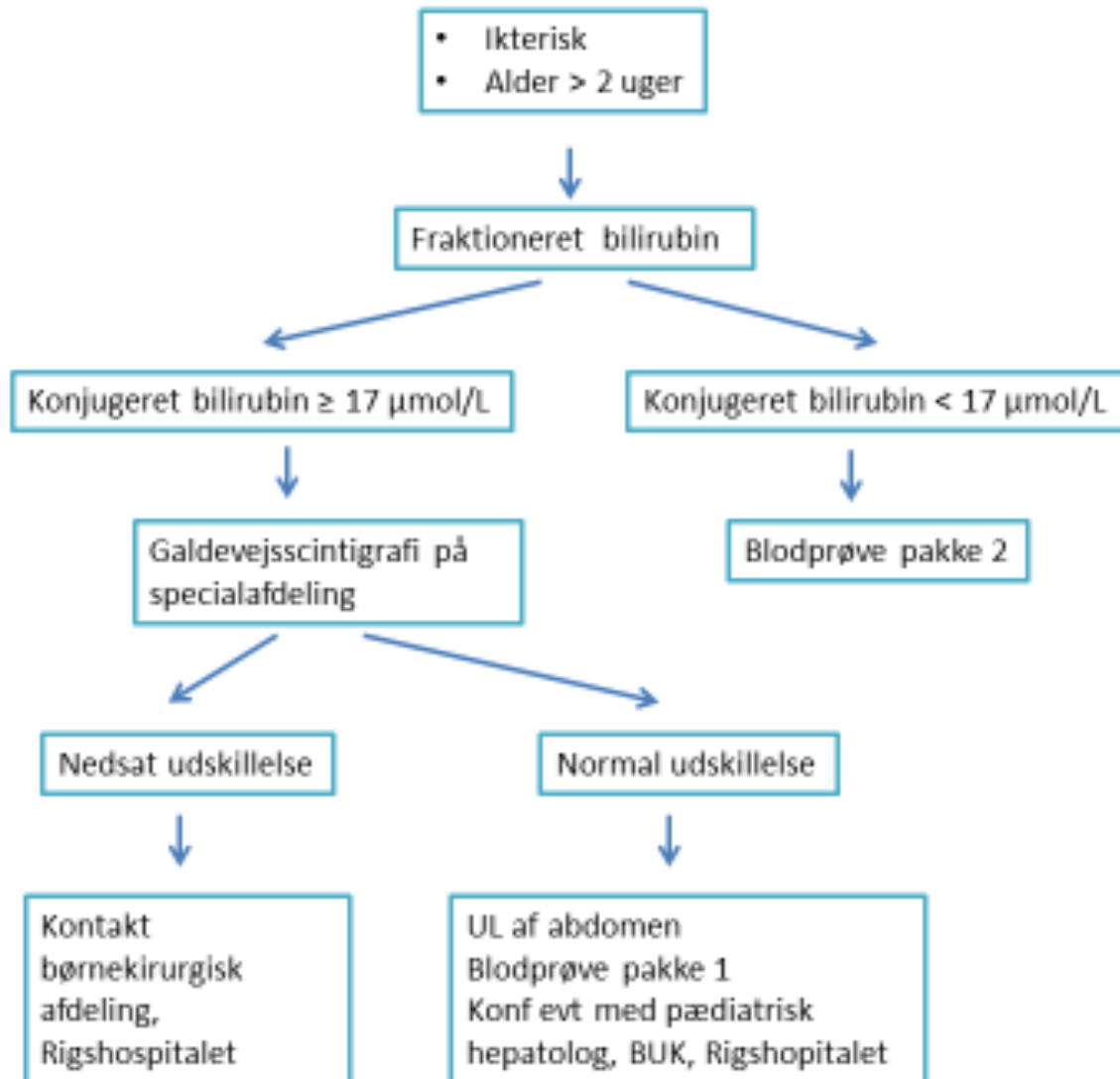
Appendiks

Farvekort



Flow chart, Neonatal kolestase

I HØRING TIL D. 31.12.2017



Blodprøvepakke 1:
Alanine transaminase (ALAT), Basisk fosfatase (BF), INR, gammaglutamyltransferase (GGT), glukose, albumin, C-reaktivt protein (CRP), ferritin, antitrypsin, urin metabolisk screening og p-aminosyre samt CMV.
Mistanke om specifik sygdom fx HIV tages relevante prøver
Mistanke om Alagilles: tag gentest

Blodprøvepakke 2:
Thyroidea-tal
Infektionstal
Ved tegn til infektion urin til D+R