



Titel:	Neonatal kolestase/konjungeret hyperbilirubinæmi
Forfattergruppe:	Kasper Dalby, Lars Søndergaard Johansen, Allan Rasmussen, Marianne Hørby Jørgensen, Mikkel Malham Knudsen, Sara Krøis Holm, Bo Mølholm Hansen, 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/Konjungeret neonatal hyperbilirubinæmi

Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	1
Differentialdiagnoser	2
Undersøgelser	2
Behandling	3
Monitorering	3
Referencer	5
Interessekonflikter	5
Appendiks	6

Resume

Neonatal kolestase ses hos 1:2500 mature børn. Det er oftest patologisk og indikerer hepatobiliær dysfunktion. Hyppigste enkelt diagnose til neonatal kolestase er galdevejsatresi (25-40%). Ikeriske børn over 2 leveuger 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 forhøjede plasma niveauer.

Symptomer og objektive fund

Ikerisk 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**Konjugeret 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: Gestationel 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 bør bemærkes. Ved konjugeret hyperbilirubinæmi over 17 $\mu\text{mol/l}$ (sv.t. amerikansk værdi på 1 mg/dL, der er den internationale anerkendte grænse) skal barnet udredes

efter flowchart. Forskelligt apparatur/analyseteknik kan give forskellige værdier, da den mest anvendte metode diazo (van den Bergh), måler samlet værdi af konjureret bilirubin og deltabilirubin (bundet til albumin). Der findes analysemetoder, som kan måle præcise værdier af konjureret bilirubin (fx VITROS BuBc-metode). Præmature børn med konjureret hyperbilirubinæmi kan undlade at følge flowchart efter konference med pædiatrisk hepatolog eller børnekirurg på RH. Overordnet bruges ultralydsscanning (UL) og galdevejsskintigrafi 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). Galdevejsskintigrafi udføres indenfor 1-2 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), TSH, 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.

Vedrørende børn med prolongeret icterus med ukonjureret hyperbilirubinæmi (konjureret bilirubin <17 µmol/l) udredes efter instruks om ukonjureret hyperbilirubinæmi (se DPS/neonatal instruks).

Behandling

Ved manglende udskillelse på galdevejsskintigrafi henvises til børnekirurgisk klinik, 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 lymfocytose (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 inspissated bile syndrome, 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 progressiv kolestase og leverskade afhængig af undertypen. Galdesyresyntese defekter (BASD) er sjældne, men kan oftest behandles med slutprodukter af galdesyresyntesen.

Ved positiv CMV PCR undersøges for kongenit eller erhvervet tilstand CMV infektion (via PKU kort). Kan overvejes behandlet med antivirale midler i neonatal perioden. Der laves UL ad abdomen 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



