



Titel:	Leversvigt hos neonatale børn
Forfattergruppe:	Bente Utoft Andreassen, Vibeke Brix Christensen, Sara Krøis Holm, Anne-Mette Bæk Jensen, Marianne Hørby Jørgensen, Anja Klamer, Ulrikka Nygaard og Heidi Smedegaard
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Gastro/hepatologi-udvalget og Neonatologi-udvalget
Tovholders navn og mail:	Heidi Smedegaard, E-mail: heidi.smedegaard@regionh.dk

Leversvigt hos neonatale børn

Indholdsfortegnelse

Resumé	1
Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	2
Differentialdiagnoser	3
Undersøgelser	3
Behandling	4
Monitorering	5
Diagnosekoder	5
Referencer	5
Interessekonflikter	6
Appendiks	6

Resumé

Akut leversvigt hos neonatale børn er sjældent forekommende og skønnes underdiagnosticeret med ca. 3-4 tilfælde pr. år i Danmark. Leversvigt skal mistænkes hos syge nyfødte med påvirket leverfunktion, men også hos nyfødte med sepsis og recidiverende/vedvarende hypoglykæmi. Leversvigt hos neonatale børn defineres som vedvarende $\text{INR} \geq 3$ trods K-vitamin administration, opstået indenfor 28. levedøgn. ALAT-forhøjelse og encefalopati er ikke obligate fund ved neonatalt leversvigt. De hyppigste årsager til neonatalt leversvigt er gestationel alloimmun leversygdom og viral infektion (oftest herpes), hvor der allerede ved klinisk mistanke bør opstartes hhv. immunoglobulin- og aciclovirbehandling iv. Tidlig og sufficient behandling er afgørende for prognosen og overlevelsen. Behandling af neonatalt leversvigt er en landsfunktion og foregår på Rigshospitalets Neonatalklinik i samarbejde med pædiatriske hepatologer og transplantationskirurger.

Baggrund

Neonatalt leversvigt er pr. definition akut, da det ikke kan diagnosticeres antenatalt. Hos neonatale børn kan leversvigt præsentere sig kort efter fødslen med uspecifikke symptomer som spiseproblemer, sløvhed og evt. ikterus, der kan imitere sepsis og derved forsinke diagnosen. Nyfødte kan fødes med levercirrose hvorfor forhøjelse af alanintransferase, ALAT, ikke behøver at være til stede.

Definition af neonatalt leversvigt: vedvarende $\text{INR} \geq 3$ trods administration af K-vitamin, opstået inden for barnets 28. levedøgn.

Hvis INR-forhøjelsen skyldes K-vitamin mangel og ikke leversvigt, så vil de K-vitamin afhængige plasmafaktorer begynde at stige 1-3 timer efter K-vitamin administration, og klinisk effekt vil opnås efter 12-24 timer. I Danmark har vi valgt at definere neonatalt akut leversvigt ved $INR \geq 3$, mens der internationalt ikke skelnes mellem neonatale og ældre børn hvor definitionen er $INR > 2$. Den danske definition er valgt på baggrund af et andet normalområde for INR i neonatalperioden.

Neonatalt leversvigt er sjældent forekommende og den præcise incidens er ukendt, men skønnes underdiagnosticeret med kun 3-4 tilfælde pr. år i Danmark. Ætiologien til leversvigtet kan fastslås i op til ca. 84% af tilfældene. Overordnet er 1-års overlevelsen med egen lever for neonatalt leversvigt ca. 60%, 16% har behov for levertransplantation og dødeligheden er 24%.

Ætiologi (listet efter hyppighed):

- 1) **Gestational alloimmun leversygdom, GALT:** er fundet at være den grundliggende årsag til føtal leverskade forårsagende næsten alle tilfælde af neonatal hæmokromatose, GALT-NH. Maternelt produceret IgG mod et antigen på de føtale hepatocytter forårsager destruktion af barnets hepatocytter samt excessiv ekstrahepatisk jernaflejring. Mortaliteten angives i forskellige opgørelser til 25-50% trods intensiv behandling. Diagnosticering er vigtig idet gentagelsesrisikoen for en kvinde, der har født et barn med GALT, er ca. 90%. Ved iv. immunoglobulinbehandling, IVIG, af moderen ved fremtidige graviditeter mindskes risikoen markant for neonatalt leversvigt, væksthæmning samt dødfødsel og overlevelsen for spædbarnet er da tæt på 100%.
- 2) **Viral infektion:** herpes (udgør 30%, typisk debut i 1.-2. leveuge, hudelementer er ikke obligate, mortaliteten er ca. 80%, højere risiko for vertikal transmission hvis moder har primær herpesinfektion peripartum), sjældnere enterovirus, adenovirus, parvovirus eller cytomegalovirus, CMV.
- 3) **Bakteriel infektion:** svær sepsis evt. med meningitis, f.eks. forårsaget af E.coli (og evt kombineret med galaktosæmi).
- 4) **Metabolisk sygdom:** galaktosæmi (er ikke med i neonatalscreening), sjældnere tyrosinæmi type 1, mitokondriesygdom, urinstofcyklusdefekter eller arvelig fruktose intolerans.
- 5) **Hæmatologisk malignitet:** hyppigst hæmofagocytisk lymfocytose, HLH.
- 6) **Hypoxi/iskæmi:**
- 7) **Forgiftning:** f.eks. paracetamol.

Tidlig diagnose og specialistbehandling er afgørende for optimering af diagnostik, prognose og overlevelse.

Symptomer og objektive fund

Typisk er symptomerne uspecifikke, men leversvigt bør mistænkes ved kombination af koagulopati trods K-vitaminbehandling, siveblødning efter indstik, recidiverende hypoglykæmi (initialsymptom hos ca 40% med neonatalt leversvigt), spiseproblemer, påvirket almentilstand, ascites, ødemer, kosangvinitet og/eller tidligere uforklaret spædbarnsdød i familien.

ALAT-stigning behøver ikke være til stede.

Fuld anamnese inkl.:

- Graviditetskomplikationer herunder infektioner, oligohydramnios, gestationsalder og fødselsvægt (intrauterin væksthæmning/lav vægt for gestationsalder).
- Arvelige sygdomme i familien
- Uforklarlig foster- eller spædbarnsdød i familien
- Beslægtede forældre

- Ernæring

Eventuelle symptomer og objektive fund: (de hyppigste er markeret med fed skrift)

- **Påvirket almentilstand**
- **Recidiverende hypoglykæmi eller langvarigt højt glukosebehov**
- **Ikterus**
- Udseende: dysmorfe træk
- Centralnervesystem: sløvhed
- Respiratorisk: takypnø
- Cirkulatorisk: forlænget kapillær responstid, hypotension
- Abdomen: spiseproblemer, spider naevi, caput medusae, organomegali, ascites
- Urogenitalt: ødemer, nedsat diurese, påvirket nyrefunktion
- Infektionstegn: temperatur instabilitet, vesikler
- Koagulopati: **siveblødning efter indstik**, hæmatomer, blødning fra mavetarm-kanalen

Det neonatale barn med akut leversvigt kan initielt være relativt upåvirket med påvirket koagulopati som eneste kliniske manifestation.

Differentialdiagnoser

Sepsis, meningitis, DIC, erythrocyt-/trombocyt-immunisering, hæmofili

Undersøgelser

Ved mistanke om leversvigt hos et neonatalt barn tilrådes følgende blodprøver initielt: hæmoglobin, leukocytter med differentialtælling, trombocytter, C-reaktivt protein (CRP), ALAT, laktatdehydrogenase (LDH), INR, faktor 2+7+10, blodglucose (BS), fraktioneret bilirubin, syrebase-status samt bloddyrkning.

Anbefalet tolkning:

- a) Ved $INR \leq 1,6$ og blodprøver indenfor referenceområde kan ses an.
- b) Ved $1,6 < INR < 3$ og/eller forhøjet ALAT anbefales at give K-vitamin og gentage blodprøver efter 6-8 timer, idet der eventuelt kan suppleres med relevante blodprøver afhængig af mistænkt ætiologi.
- c) Ved vedvarende $INR \geq 3$ trods K-vitamin administration, så haves leversvigt og der må straks iværksættes understøttende behandling samt udredning (idet udredningen som udgangspunkt målrettes den mistænkte udløsende årsag).

Udredningsforslag (kan individualiseres):

Blodprøver: hæmoglobin, leukocytter med differentialtælling, trombocytter, CRP, kreatinin, Na^+ , Ka^+ , calcium, magnesium, fosfat, ALAT, gammaglutamyl transferase (GGT), LDH, urat, BS, α -1-føtoprotein, α -1-antitrypsin, fraktioneret bilirubin, albumin, INR, koagulationsfaktor 2+7+10, fibrinogen, aktiveret partiel tromboplastin tid (APTT), ferritin, fosfat, total kolesterol, triglycerid, ammonium, syre-base-status og laktat.

Blodtype, forligelighedstest (BAC-test) og direkte antiglobulintest (DAT-test). Bloddyrkning.

Urin metabolisk screening og plasma aminosyrer: bør tages så tidligt i forløbet som muligt

Supplerende udredning:

Supplerende udredning iværksættes og ensrettes efter kliniske symptomer og parakliniske fund. Udredningsprogrammet for metaboliske sygdomme bør lægges i samarbejde med Center for Medfødte Stofskiftesygdomme, BørneUngeKlinikken og Klinisk Genetisk Klinik på Rigshospitalet.

UL af abdomen: mhp. vurdering af leverstørrelse, leverparenkym, ascites, miltstørrelse samt flowforhold i vena porta, vena hepaticae og arteria hepaticae.

Mikrobiologiske tests: bloddyrkning, blærepunktur til dyrkning og resistensbestemmelse (D+R), urin-CMV, lumbalpunktur til D+R (er ikke obligat intialundersøgelse, hvis svær koagulopati kan den udsættes), relevant virus PCR-undersøgelse af spyt, nasalsekret, blod, anuspodning, hudelementer (herpes simplex PCR fra hudelementer, evt. maternel vaginal swap til undersøgelse for herpes), ascitesvæske til D+R.

Metabolisk udredning: urin metabolisk screening, plasma aminosyrer, plasma acylkarnitiner, erytrocyt galaktose-1-fosfat.

Supplerende specialundersøgelser:

Trombelastografi, læbebiopsi (indeholdende spytkirtelvæv), muskelbiopsi, MR-scanning inklusiv T2-vægtede sekvenser (obs. jernophobning udenfor leveren, fx pankreas, hjerte eller binyrer), knoglemarvsundersøgelse.

Mulige postmortem prøver:

Tag om muligt alle blod- og urinprøver før barnets død.

- 2-3 ml blod i EDTA-glas (opbevares ved stue temperatur)
- 2-3 ml blod i EDTA-glas (opbevares ved +4-6°C)
- 1 ml serum (fra 3 ml blod i tørglas) (fryses, -80°C)
- PKU kort (tørres ved stuetemperatur)
- Urin 5-10 ml; gem alt – også en eventuel våd ble gemmes (sættes i køleskab)
- Hudbiopsi, opbevares ved stuetemperatur i dyrkningsmedie eller isoton NaCl
- Læbebiopsi (indholdende spytkirtelvæv), opbevares ved stuetemperatur i formalin
- Om muligt og kun hvis taget < 1 time post mortem: muskelbiopsi
- Om muligt og kun hvis taget umiddelbart post mortem: leverbiopsi
- Obduktion, klinisk foto

Kliniske fund baseret på ætiologi:

Se appendiks, tabel 1

Forslag til udredning se appendix, figur 1

Behandling

Understøttende behandling iværksættes straks samtidig med udredning af udløsende årsag.

Behandling iværksættes straks:

- K-vitamin 1mg/kg/døgn iv. Kan gentages dagligt.
- Aciclovir 20mg/kg x3/døgn iv (indtil herpesinfektion er afkræftet)
- Sepsis-/meningitisbehandling påbegyndes (efter udelukkelse af sepsis eller ved manifest leversvigt) skiftes til piperazillin og tazocin 100mg/kg x3/døgn iv grundet svækket immunforsvar ved leversvigt
- Immunoglobulin 1g/kg iv engangsdosis (med mindre GALD helt sikkert kan udelukkes)

- Væsketerapi: Glucose iv (stiles mod blodglucose 4-9mmol/l), pause pr. os, væskerestriktion 80% af døgnbehov
- Omeprazol 1mg/kg/døgn iv.
- Evt. laktulose/movicol (stiles mod min. 2-3 linde afføringer pr. døgn)
- Plasmaferese kan overvejes

Blødning: Da INR er den bedste enkeltmarkør til at prædiktere udfaldet af neonatalt leversvigt skal friskfrosset plasma og kryopræcipitat gives med omtanke. Koagulopationen skal ikke korrigeres med mindre der er frisk blødning eller behov for invasive procedurer (herunder Lp), og da må overvejes infusion af frisk frosset plasma 10ml/kg iv over 30min hvis fibrinogenniveau < 1g/L, trombocyttransfusion ved trombocytter < 50mia/l eller kryopræcipitat 5ml/kg over 30min. Ved frisk blødning og neonatalt leversvigt bør der altid konfereres med Rigshospitalet, RH, (også gerne med blødningsvagten på Rigshospitalet eller vagthavende på Center for hæmofili og trombose i Skejby).

Kredsløb: Ved hypotension overvej bolus NaCl 10ml/kg iv eller inotropi (noradrenalin eller dopamin). Ved vigende diurese gives furix 0,5-1mg/kg iv.

ICP: Ved forhøjet ICP elever hovedende ca. 20grader, overvej hyperton NaCl 1-2mmol/kg iv som bolus, hyperventilation idet der stiles mod PaCO₂ 3,5-4,5kPa og evt. diamox 5mg/kg iv 3 gange i døgnet.

Efter opstart af leversvigtsbehandling tages hurtigst muligt kontakt til den regionale højtspecialiserede neonatalafdeling mhp. vurdering, stabilisering, behandling og transport.

Det anbefales at konferere med Rigshospitalet mhp. overflyttelse til optimering af behandling/diagnostik og vurdering af behov for plasmaferese/ levertransplantation ved:

- Vedvarende INR ≥ 3 trods behandling med K-vitamin,
- Bevidsthedspåvirkning/coma hepaticum,
- Multiorgansvigt med leversvigt og/eller
- Svær mistanke om GALD

Behandling af neonatalt leversvigt er en landsfunktion og foregår på Rigshospitalets Neonatal Klinik i samarbejde med pædiatriske hepatologer og transplantationskirurger.

CAVE morfin og sedativa da det kan fremprovokere coma hepaticum – skal undgås indtil evt. respiratorbehandling. **CAVE aminoglycosider** grundet øget risiko for nyrepåvirkning.

Monitorering

Monitorer:

- Bevidsthedsniveau, fontanelletonus og pupiller
- Respiratorisk status: saturation, respirationsarbejde og -frekvens
- Blodtryk måles initialt x1 pr. time
- Diureser: anlæg kateter a demeure, mål timediureser
- Blodglucose-niveau: stiles mod BS 4-9mmol/l
- Ødemer, barnet vejes 1-2 gange dagligt

Diagnosekoder

DK729 Leversvigt uden specifikation

DK743 Medfødt levercirrose

Referencer

Dhwan A and Mieli-Vergani G. Acute liver failure in neonates. *Early Human Development* 2005; 81:1005-1010.

Feldman AG and Whittington PF. Neonatal Hemochromatosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 2013;3:313-320.

Shanmugam NP et al. Neonatal liver failure: aetiologies and management –state of the art. *European Journal of Pediatrics* 2010; 170:573-581.

Sundaram SS et al. Characterization and Outcomes of Young Infants with Acute Liver Failure. *Journal of Pediatrics* 2011;159:813-8.

Taylor SA and Whittington PF. Neonatal Acute Liver Failure. *Liver Transplantation* 2016; 22:677-685.

Whittington PF. Gestational Alloimmune Liver Disease and Neonatal Hemochromatosis. *Seminars in Liver Disease* 2012;32:325-332.

Interessekonflikter

Ingen

Appendiks

KLINISKE FUND VED DEBUT AF NEONATALT LEVERSVIGT BASERET PÅ ÆTIOLOGI				
	GALD-NH	Viral infektion	HLH	Metabolisk sygdom
Alder ved debut	Ofte ved fødslen (< 3. levedag)	Typisk 5.-14. levedag	Variierende, kan være ved fødsel	Variabel, ofte uger-mdrs alder
Præmatur fødsel	Oftest (70-90%)	Følger populationsincidensen	Usædvanlig	Overrepræsenteret
Anamnese med døde søskende	Almindelig	Næsten aldrig	Usædvanlig	25% risiko for helsøskende
Oliohydramnios	Oftest (70-90%)	Sjælden	Sjælden	Usædvanlig
IUGR	Oftest (70-90%)	Sjælden	Sjælden	Ses hos 20-30%
Multiorgan involvering	Renal tubulær dysplasi	CNS (især ved herpes)	Knoglemarv	CNS, hjerte og nyrer
Ascites	Hyppig (40-60%)	Sjælden	Usædvanlig	Usædvanlig
PDA	Oftest (70-90%)	Aldrig	Aldrig	Aldrig
Hepatomegali	Usædvanlig	Almindelig	Almindelig	Usædvanlig
Splenomegali	Usædvanlig	Almindelig, mild	Almindelig	Usædvanlig
Metabol.acidose	Nej	Nej	Nej	Ja (eller alkalose ved NH3)
Cholestase	Ikke ved fødslen	Minimal v. debut	Moderat-svær	Moderat
ALAT	Typisk <100IU/l	Oftest >1000IU/l	Oftest >1000IU/l	Ofte 100-500IU/l
Ferritin	Oftest 800-7000ng/ml	Oftest meget høj >20.000ng/ml	Meget høj >20.000ng/ml	Variabel forhøjelse
Alfa-føtoprotein	Oftest forhøjet >80.000ng/ml	Oftest normal <80.000ng/ml	Oftest normal <80.000ng/ml	Variabel forhøjelse


Tabel 1. Kliniske fund ved debut af neonatalt leversvigt baseret på ætiologi.
MISTANKE OM LEVERSVIGT HOS NEONATALT BARN

ved fx påvirket almen tilstand, recidiverende hypoglykæmi, langvarigt højt glucosebehov, icterus og/eller siveblødning efter indstik

 - **Forslag til udredning:**

NH: neonatal hæmochromatose, PDA: persisterende ductus arteriosus



Kontroller hæmoglobin, trombocytter, INR, koagulationsfaktor 2+7+10, ALAT, LDH, fraktioneret bilirubin, syrebase-status, BS samt udeluk infektion (leukocytter, differentialtælling, CRP og bloddyrkning samt overvej antibiotisk behandling).



4-9mmol/l), pause pr os, væskerestriktion 80% af døgnbehov, IVIG 1g/kg iv (hvis GALD ikke med sikkerhed kan udelukkes). Desuden omeprazol 1mg/kg x1/døgn iv og laktulose. Ved frisk blødning gives evt. frisk frosset plasma.

Monitorer: bevidsthedsniveau, respiratorisk status, diureser, BS, BT, ødemer og vægt.

Supplerende undersøgelser: urin metabolisk screening, plasma aminosyrer, trombelastografi og ultralydsundersøgelse af abdomen.

Blodprøveforslag (kan individualiseres): ALAT, GGT, LDH, INR, koagulationsfaktor 2+7+10, fraktioneret bilirubin, fibrinogen, ferritin, fosfat, α -1-antitrypsin, triglycerid, kolesterol, albumin, ammonium, kreatinin, Na^+ , K^+ , albumin, syre-base-status, BS, laktat, urat, hæmoglobin, trombocytter, leukocytter + diff.tælling, CRP, bloddyrkning, blodtype, BAC-test og DAT-test.

Efter opstart af leversvigtsbehandling tages hurtigst muligt kontakt til den regionale højt specialiserede neonatalafdeling mhp. vurdering, stabilisering, behandling og transport.
Det anbefales at konferere med Rigshospitalet mhp. evt. overflyttelse til optimering af behandling/ diagnostik samt vurdering af behov for plasmaferese/ levertransplantation ved:

- Vedvarende INR >3 trods behandling med K-vitamin,
- Bevidsthedspåvirkning/coma hepaticum,
- Multiorgansvigt med leversvigt og/eller
- Svær mistanke om GALD

Figur 1: Mistanke om leversvigt hos neonatale (før 28. levedag).

ALAT: Alaninaminotransferase, GGT: gammaglutamyltransferase, LDH: laktatdehydrogenase, BS: blodglucose, INR: international normaliseret ratio, CRP: C-reaktivt protein, BT: blodtryk, HLH: hæmofagocytisk lymfocytose.