



Titel:	Neonatal kolestase/Prolongeret ikterus
Forfattergruppe:	Lars Søndergaard Johansen, Helene Kvistgaard, Rasmus G Nielsen, Thora W Helt, Bo Mølholm, Allan Lund, Christian Heiring, Jon Nielsen, Jesper Kjærgaard, Bente U Andreassen, Marianne Hørby og Vibeke Brix Christensen
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Gastroenterologi- og ernæringsudvalget
Tovholders navn og mail:	Vibeke Brix Christensen, mail: vibeke.brix.christensen@regionh.dk

Prolongeret ikterus

Indholdsfortegnelse

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

Resume

Ikterus ses hos 15% af alle nyfødte, og prolongeret ikterus med forhøjet konjugeret bilirubin ses hos 1:2500 mature børn. Det skal altid betragtes som patologisk og indikerer hepatobiliær dysfunktion. Hyppigste enkeltårsag til prolongeret ikterus med forhøjet konjugeret bilirubin er galdevejsatresi (25-40%). Mature børn, der fortsat er ikteriske efter 14 dage og præmature børn, der fortsat er ikteriske efter 21 dage skal have målt fraktioneret bilirubin næstkommende hverdag. Konjugeret bilirubin over 17 $\mu\text{mol/l}$ i neonatalperioden skal udredes nærmere på børneafdeling uafhængigt af totalbilirubin værdi. En mere præcis måling af konjugeret bilirubin, bilirubinglukoronid, tilbydes flere steder i landet, men må ikke forsinke udredning af prolongeret ikterus.

Baggrund

Kolestase er defineret som reduceret udskillelse af galde, hvilket kan skyldes nedsat galdedannelse i leveren, nedsat transport af galde fra levercellerne til galdevejene, eller mekanisk

obstruktion/fravær af galdeveje, der resulterer i ophobning af galdesubstanser i leveren og dermed forhøjede plasma-niveauer af konjugeret bilirubin (og andre galdesubstanser).

Symptomer og objektive fund

- Ikterisk hud og sclerae,
- Ofte lys afføring
- Ofte mørk urin.
- Evt dårlig trivsel.

Fuld anamnese inklusiv:

- Graviditetskomplikationer herunder infektioner, gestationsalder og fødselsvægt (IUGR/SGA).
- Arvelige sygdomme eller uforklarlig spædbarnsdød i familien.
- Beslægtede forældre
- Ernæring
- Etnicitet
- Afføring (se farvekort) og evt. mørk urin

Objektiv undersøgelse inklusiv:

- Ikterisk hud og sklera
- Vægt og længde (nogle er i dårlig trivsel)
- Stetoskopi, primært udelukke pulmonal stenose (Alagilles syndrom)
- Dysmorphe træk, sommerfugle-vertebrae på rtg af thorax (Alagilles syndrom)
- Ascites, caput medusae, spider naevi, organomegali (ofte først senere i forløbet)
- Neurologiske symptomer (metabolisk sygdom)
- Infektionstegn.

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

Differentialdiagnoser

Differentialdiagnoser ved konjugeret neonatal hyperbilirubinæmi over 17 $\mu\text{mol/l}$.

Ekstrahepatisk galdevejsobstruktion: Galdevejsatresi, choledocuscyste, galdesten

Infektion F.eks: Kongenit CMV, toxoplasmose, herpes simplex, syfilis, urinvejsinfektion, sepsis, HIV, rubella

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

Metaboliske eller arvelige sygdomme: alfa-1-antitrypsinmangel (A1-AT), galaktosæmi, tyrosinæmi (type 1), Alagilles syndrom, progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC), cystisk fibrose kongenit galdesyntesedefekt, panhypofyseinsufficiens, kongenit hypothyroidisme

Parenteral ernæring

Undersøgelser (se flowchart)

Ved klinisk tegn på ikterus efter 2. leveuge (mature børn) eller 3. leveuge (præmature børn, GA<37uger) 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 internationalt anvendte grænse) skal barnet inden for de kommende hverdage udredes efter flowchart på en børneafdeling.

Forskelligt apparatur/analyseteknik kan give forskellige værdier for konjugeret bilirubin, da de mest anvendte metoder (diazot eller van den Berghe), måler samlet værdi af konjugeret bilirubin og deltabilirubin (bundet til albumin). Der findes analysemetoder få steder i landet, som kan måle præcise værdier af konjugeret bilirubin (bilirubinglukuronid), hvilket er vigtigt for det videre udredningsforløb.

Præmature børn med konjugeret hyperbilirubinæmi skal konfereres med neonatal afdeling.

På børneafdeling udredes følgende:

Blodprøver: Alanintransaminase (ALAT), bilirubinglukuronid, basisk fosfatase (BF), INR, gammaglutamyltransferase (GGT), glukose, albumin, C-reaktivt protein (CRP), ferritin, antitrypsin, hæmatologi, p-aminosyrer, urin metabolisk screening og urin-CMV (gerne inden barnet er 3 uger gammelt, da det gør fortolkning af et positivt prøvesvar markant lettere, se national retningslinje for kongenit CMV).

Poseurin kan bruges til metabolisk screening og CMV. Total galdesalte kan evt måles inden opstart af ursodeoxycholsyre (Ursofalk/Ursochol) og ved mistanke om genetiske sygdomme laves gentest.

En national opgørelse over børn med galdevejsatresi har vist, at ALAT, BF og GGT er forhøjet hos størstedelen foruden konjugeret bilirubin

Ultralyd:

UL inklusiv flow-måling i vena portae udføres for at udelukke choledochus cyste eller galdesten samt længerevarende leverpåvirkning.

Ved opretholdt og begrundet mistanke om galdevejsatresi udføres galdevejsskintigrafi. (f.eks. markant forhøjet konjugeret bilirubin, forhøjet GGT, karakteristiske fund på UL, acholisk fæces). Galdevejsskintigrafi udføres indenfor 1-3 hverdage og udføres med dynamisk skintigrafi over abdomen over 1 time, helst forudgået af 2 timers faste. Ved manglende tydelig udskillelse til tarmgebetet indenfor 1 time, suppleres med statisk 3 timers billede over abdomen som gentages efter 6 og 24 t ved manglende skintigrafisk udskillelse. Der kan med fordel opstartes ursofalk 10-20 mg/kg x 2 forud for galdevejsskintigrafi

Tidsforløb for udredning

Pprognosen ved galdevejsatresi afhænger af barnets alder ved Kasai hepatisk portoenterostomi (HPE). Således skal et ældre barn over 5 uger have accelereret udredning i fht 1 et 3 uger gammelt barn.

Behandling

Ved manglende udskillelse på galdevejsskintigrafi henvises til afd for børn og unge med kirurgisk tilstand i mave, tarm eller urinveje, RH, med henblik på at udelukke galdevejsatresi.

Galdevejsatresi: Ved stærk mistanke om galdevejsatresi udføres peroperativ kolangiografi og leverbiopsi. Ved bekræftet mistanke om galdevejsatresi udføres HPE mhp. at reetablere galdeflow. Hvis HPE udføres inden 60 levedage vil 55-60% genetablere galdeflow, efter 90 levedage vil kun 25% opnå galdeflow. For patienter, der ikke opnår bedring i galdeflow efter Kasai HPE er levertransplantation inden for 1-2 år ofte nødvendigt.

Non-galdevejsatresi:

Behandlingskrævende tilstande, som præsenterer sig med kolestatisk ikterus, ses oftest hos akut syge børn. Ved påvirket INR og evt. ALAT stigning overvejes akut leversvigt (se separat instruks). Når akut leversvigt er afkræftet, kan der startes ursodeoxycholsyre (10-20 mg/kg x 2) mhp. at øge udskillelsen af bilirubin og nedsætte mængden af toksiske galdesyre. Ved kraftigt forhøjet ferritin (>1000 $\mu\text{g/l}$) skal GALD eller hæmofagocytisk lymfocytose (HLH) overvejes. Børneafdeling på RH eller AUH kontaktes til videre diagnostik og behandling. Se national vejledning om neonatalt leversvigt. Flere behandlelige metaboliske sygdomme, fx tyrosinæmi, kan præsentere med kolestatisk

ikterus og udredes initialt med urin metabolisk screening og p-aminosyrer; WGS kan overvejes efter konference med klinisk genetik og Center for Medfødte Stofskiftesygdomme.

Monitorering

Galdevejsatresi:

Børn, der har fået Kasai HPE monitoreres med levertal og fraktioneret bilirubin. Værdier ved 3 måneders alderen er prognostiske.

Non-Galdevejsatresi:

Andre tilstande som kræver kirurgiske indgreb fx choledochus cyste og galdesten/obstruktion.

Klinisk stabile børn med normal udskillelse (<15 min) på galdevejsskintigrafi og normal leverbiokemi kan have inspissated bile duct, og blodprøverne følges med 1-4 ugers intervaller indtil konjugeret bilirubin er under 17 $\mu\text{mol/l}$. Ursodeoxycholsyre kan evt. opstartes.

Andre diagnostiske overvejelser:

1. Alfa-antitrypsin mangel: 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 efter 3 års alderen.
2. Progressiv familiær intrahepatisk cholestase (PFIC).
3. Galdesyresyntese defekter (BASD).
4. Alagilles syndrom: har ofte pulmonal grenstose og sommerfugle vertebrae.
5. CMV: Undersøges for kongenit eller erhvervet tilstand (se DPS vejledning). Kan behandles med antivirale midler i neonatal perioden.
6. Herpes infektion eller mistanke herom: Behandles med antiviral medicin.
7. Toxoplasmose, HIV, syfilis, urinvejsinfektion eller sepsis: Relevant behandling startes straks.
8. Svære endokrine forstyrrelser: Skal oftest medicinsk reguleres og monitoreres tæt.
9. Parenteral ernæring: Forsøg ændring af lipidprofil og mængde.
10. Metaboliske sygdomme.

Referencer

Jessen AKG, Helt TW, Johansen LS, Nielsen RG, Heiring C, Kvistgaard H, Madsen MA, Simonsen JA, Møller S, Christensen VB, Borgward L. Thresholds for conjugated hyperbilirubinaemia and

hepatobiliary scintigraphy in biliary atresia: A 12-year national follow-up. *Acta Paediatr.* 2024 Dec 8.

<https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2022/Gulsot/Gulsot-folder.ashx>

<https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/diagnostisk/klinisk-biokemi/for-fagfolk/Documents/analyser/p-bilirubinglukuronid.pdf>

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

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

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.

Christina Louise Winther/ Sofie Nyrann, Rasmus Gaardskaer Nielsen· Morten Duno, Klaus Birkelund Johansen, Thora Wesenberg Helt, Vibeke Brix Christensen.· Children with ZZ-homozygous alpha-1 antitrypsin deficiency are more affected on liver parameters than children with heterozygosity, *Acta Paediatrica*, 2024 Mar;113(3):580-589.

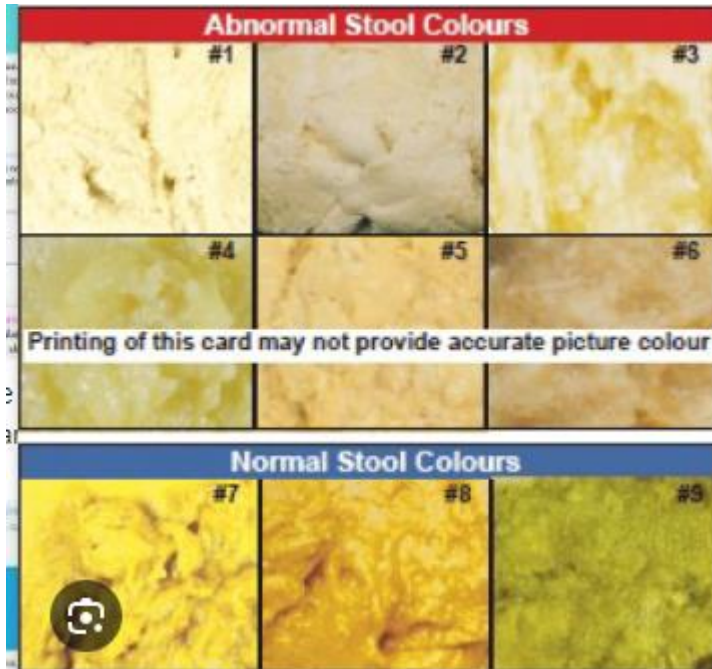
Interessekonflikter

Ingen.

Appendiks



Farvekort



Flowchart

