

# Sundhedsstyrelsens anbefalinger vedr. opsporing af galdevejsatresi. Patientforløbsprogram

1 Baggrund og klinik	1
2 Diagnostiske undersøgelser ved konjugeret hyperbilirubinæmi (neonatal kolestase)	3
3 Procedurer til påvisning af galdevejsatresi	3
4 Præoperativt forløb (se flowdiagram, bilag 1)	3
5 Forældreinformation	4
7 Opfølgning og kontrol	4
8 Levertransplantation	6
9 Organisation	6
10 Database	6
11 Standarder	6
12 Arbejdsgruppens deltagere	7
13 Referencer	7
14 Bilag 8	
Bilag 1: Udredning for galdevejsatresi	9
Bilag 2 : Indstilling af pædiatrisk patient til levertransplantation	10

## 1 Baggrund og klinik

Galdevejsatresi er en kongenit progressiv sclerose af de eksterne og evt. interne galdeveje, der udvikles prænatalt og indenfor de første 3 levemåneder (Sokal & Mack, 2001). Ubehandlet sker der også efter den periode en fortsat inflammation og atrofi af de interne galdeveje, der fører til irreversible forandringer. Galdevejsatresi er en sjælden sygdom, der optræder med en hyppighed på ca. 1 pr. 10-15.000 nyfødte pr. år, svarende til 4-6 nye tilfælde i Danmark om året (Kvist et al. 1993). Sygdommen bliver klassificeret i tre hovedtyper.:

Type 1: galde-indeholdende dilatation af et rest-segment af ductus choledochus.

Type 2: rest-lumen i udilateret højre og venstre ductus hepaticus og atresi af ductus hepaticus communis.

Type 3: komplet atresi af det extrahepatiske galdetræ, inkl. højre og venstre ductus hepaticus. Heraf er type 3 den hyppigste, i en japansk opgørelse 88% (ref. i Howard, 1998).

Klinisk viser galdevejsatresi sig primært som prolongeret icterus som følge af kolestase hos et barn, der også har affarvet, evt. mintfarvet fæces og evt. mørkfarvet urin. Prolongeret icterus kan defineres som icterus ud over de første to leveuger (Roberts, 1999), idet icterus findes hos op til halvdelen af raske nyfødte. Bestemmelse af fraktioneret bilirubin vil hos barnet med prolongeret icterus adskille konjugeret fra ukonjugeret hyperbilirubinæmi.

Der findes en række differentialdiagnoser til galdevejsatresi, hvoraf de væsentligste er indeholdt i nedenstående tekstboks:

Konjugeret hyperbilirubinæmi
galdegangsobstruktion
ekstrahepatisk galdevejsatresi
koledochuscyste
ikke-syndromatisk "paucity of the bile ducts"
Caroli's syndrom
inspissated bile syndrom
infektioner
virale (CMV herpes o.a.)
bakterielle (E.coli o.a.)
familiært kolestatisk syndrom
Alagille's syndrom
Byler's syndrom
"Benignt kolestatisk syndrom"
metaboliske sygdomme
galactosæmi
tyrosinæmi
$\alpha$ -1-antitrypsin mangel
cystisk fibrose
endokrine sygdomme
hypothyreose
hypopituitarisme
Ukonjugeret hyperbilirubinæmi
modermælksinduceret hyperbilirubinæmi
immunisering
Rhesus, ABO
infektion
hypothyreose

Iøvrigt uskadelig icterus som følge af modermælksinduceret hyperbilirubinæmi optræder hos 0.5-2% af modermælksernærede børn og kan vare 1-2 måneder. Dette er et særligt problem i Skandinavien med en høj hyppighed af modermælksernæring, idet det i Danmark drejer sig om ca. 1000 børn pr. år med prolongeret icterus. Samtidig er det af stor betydning, at barnet med galdevejsatresi henvises så tidligt som muligt, idet operation for galdevejsatresi efter 8. leveuge giver forringet resultat (Mieli-Vergani et al. 1989, Emblem et al. 1994). Dansk Pædiatrisk Selskab har på den baggrund anbefalet, at videre diagnostik af et barn med icterus sker senest 4 uger efter fødslen (Andersen et al. 1999). Vi vil revidere denne anbefaling til senest 3 uger efter fødslen.

## 2 Diagnostiske undersøgelser ved konjugeret hyperbilirubinæmi (neonatal kolestase)

### *Klinisk undersøgelse:*

- Bemærk hereditet, FV, GA, neonatale komplikationer, farve af afføring og urin, vækstdata, ernæring, abdominal palpation, ydre stigmata

### *Blod:*

- Hæmatologi inkl. hæmoglobin, reticulocyter, CRP, elektrolyter, albumin, carbamid, creatinin, koagulationsstatus, B-glucose, p-NH<sub>3</sub>, Ca<sup>2+</sup>, fosfat, ALAT, LDH, BASP, GGT, α-føtoprotein, triglycerid, kolesterol, TSH
- Venyle ved tp. >38.5 grader
- Serologi (titer for CMV, herpes, hepatitis A,B,C, coxsachie, ECHO, reovirus III)
- PCR for CMV i blod, urin og luftvejssekret, og EBV i blod
- α-1-antitrypsin bestemmelse med Pi typning
- Type

### *Urin:*

- Reducerende substans, aminosyrer, organiske syrer

### *Andet:*

- Svedtest

Evt. perkutan leverbiopsi a.m. Menghini med en høj diagnostisk specificitet for galdevejsatresi (Roberts, 1999).

## 3 Procedurer til påvisning af galdevejsatresi

- a) Technetium scanning (HIDA-scanning) inkl. undersøgelse efter 24 timer anvendes til at vurdere leverens evne til udskillelse. Der vil være manglende udskillelse ved galdevejsatresi, medens en nedsat optagelse og udskillelse typisk vil være tilstede ved neonatal hepatitis. Denne undersøgelse kan forudgås af 3-5 dages behandling med Fenemal, 5 mg/kg/d (Gilmour et al., 1997; Howman-Giles et al. 1998; Johnson et al, 1998), hvis dette ikke forsinker undersøgelsesprogrammet.
- b) Ultralydsundersøgelse af lever og galdeveje mhp. at afklare galdeblærens forhold, tilstedeværelse af choledochus cyste og andre misdannelser.

## 4 Præoperativt forløb (se flowdiagram, bilag 1)

Et typisk patientforløb vil indeholde: forældrene konstaterer icterus og evt. affarvede fæces, hvorefter de henvender sig til egen læge eller sundhedsplejerske. Derefter bør barnet uden yderligere forsinkelse:

- a) Få foretaget bestemmelse af fraktioneret bilirubin
- b) Ved konjugeret hyperbilirubinæmi henvises akut til lokal eller regional børneafdeling. Konjugeret hyperbilirubinæmi defineres som en værdi >20 µmol/l og/eller >20% af total bilirubin
- c) Få foretaget HIDA-scanning, der udføres lokalt/regionalt
- d) Hvis manglende udskillelse ved HIDA-scanning og dermed bestyrket mistanke om galdevejsatresi henvises barnet umiddelbart til nationalt center (Rigshospitalet), hvor der efter behov udføres yderligere procedurer og eventuelt operation.

## 5 Forældreinformation

### *Den primære sundhedssektor*

Forældrene bliver informeret om tilstedeværelsen af gulsot af en karakter, der kræver nærmere undersøgelse.

### *Den lokale/regionale børneafdeling*

Ved den regionale børneafdeling informeres om den kliniske mistanke om galdevejsatresi, om de undersøgelser der vil blive foretaget for at afklare problemstillingen. Desuden informeres om, at barnet vil blive viderehenvist, hvis undersøgelserne bestyrker mistanken om galdevejsatresi.

### *Det nationale center*

Ved Børnekirurgisk Klinik, Rigshospitalet informeres om diagnose og operation. Der informeres om, at man ved operationen starter med en røntgenkontrastundersøgelse via galdeblæren. Hvis denne viser mangel på galdeveje udenfor leveren vil man erstatte disse med en tarmslynge. Planlagt indlæggelse 14 dage og efterfølgende kontroller ca. hver 3. måned.

## 6. Operativ behandling:

Den primære behandling af galdevejsatresi er operation i form af portoenteroanastomose a.m. Kasai (Kasai, 1974). Der udføres leverbiopsi og kolangiografi peroperativt. Operationen betragtes som en stor operation. Umiddelbare postoperative komplikationer er dog ikke sædvanlige.

Det postoperative forløb afhænger af, hvorvidt der kommer galdeafløb eller ej. Barnet vil være i umiddelbar kontakt med nationalt center indtil dette er afklaret. Der iværksættes tilskud af ernæring og vitamintilskud. Der anvendes efter de første 14 dage i store træk følgende program:

### **Ernæring:**

Vallebaseret modermælkserstatning med højt indhold af MCT-fedt, f.eks. Pregestimil, 150-180 ml/kg/d, evt. som kontinuerlig infusion. Ved behov øges energiindhold med kulhydratpolymer (f.eks. Duocal)\*. Se også Pratt et al. 2001.

### **Medicamina:**

Trimethoprim (Trimopan) 5 mg/kg/d (x1)  
Prednisolon 2,5 mg/d (x1) min. 3 mdr.  
Vitamin K (fytomenadion, evt. i.v. præparation) 10 mg daglig  
Vitamin D (Et-alfa 0,5 µg dgl.)  
Vitamin A (3000 IE)  
Vitamin E (α-tocopherol) 100 mg dgl.  
ACD-vitamin, 10 dr. dgl.  
Zink 25 mg dgl.  
Jerndråber  
Ursofalk 20-50 mg/kg/d

## 7 Opfølgning og kontrol

Rutinemæssigt foreslås månedlige kontroller i de første 6 måneder, derefter kontrol med 1-3 måneders interval afhængigt af den kliniske status. Ved hvert besøg kontrolleres Hb, L+D, trombocytal, Na, K, carbamid, creatinin, albumin, Ca, fosfat, Syre-base status, INR, ALAT, BASP, GGT, bilirubin, s-triglycerid, p-NH<sub>3</sub>, s-Zn, niveauer af fedtopløselige vitaminer. Der stiles mod alternerende ambulant kontrol ved nationalt center og regional børneafdeling. Ambulante notater samt prøvesvar udveksles rutinemæssigt mellem de involverede afdelinger.

### Vaccinationer, der ikke har opsættende virkning på indstilling til levertransplantation

Børn under 1½ år færdigvaccineres i henhold til det almindelige børnevaccinationsprogram vedr. Di-Te-Ki-Pol og Haemophilus influenzae type b.

Udover det almindelige børnevaccinationsprogram startes vaccination mod hepatitis A og hepatitis B (Havrix 1440, 0.5 ml x 2 med 6-12 mdr.s interval)

Hvis barnet er 2 år eller derunder, gives konjureret pneumokokvaccine (Prevenar) x 3, de to første doser gives med en måneds mellemrum. Tredje og sidste dosis gives seks måneder efter første vaccination. Hvis barnet mellem de to første vaccinationer og sidste vaccination fylder tre år, kan tredje vaccination bestå i den ”gamle” 23-valente polysakkaridvaccine, ellers består tredje vaccination af den konjurerede vaccine. Hos børn >3 år forsøges vaccination med en dosis ren pneumokokpoly-sakkaridvaccine (23 valent).

#### Vaccinationer, der **har** opsættende virkning på indstilling til levertransplantation

Hvis barnet tidligere har fået MFR-vaccination, kontrolleres titre mod mæslinger, røde hunde og fåresyge. Hvis mæslingetiteren er negativ, gentages MFR-vaccination. Hvis patienten ikke tidligere er vaccineret mod MFR, og barnet er over 9 måneder, gives MFR-vaccination. Efter MFR-vaccination kan barnet først optages på venteliste en måned senere.

Hvis barnet ikke har haft skoldkopper gives levende varicelvaccine; også den har opsættende virkning (1 måned efter vaccinationen) på indstillingen til levertransplantation. Varicelvaccinen og MFR-vaccinen kan eventuelt gives samtidig.

Er der tvivl om, hvorvidt barnet har haft skoldkopper, undersøges VZV-titer.

De væsentligste operationskomplikationer består af

- ascenderende kolangitis
- portal hypertension (m. esofagusvaricer)
- følger af kolestase (metaboliske, ernæringsmæssige)
- diverse (intrapulmonal shunting, hypoxi)

Ved konstatering af komplikationer foretages følgende:

- **ascenderende kolangitis**  
Barnet sættes ved tp. >38,5 umiddelbart i antibiotika-behandling, fortrinsvis med ceftriaxon (Rocephalin, 50 mg/kg/d) eller cefuroxim (Zinazef 100mg/kg/d) sammen med metronidazol 20 mg/kg/d. Forinden behandlingsstart tages venyler. Ofte findes påvirket almentilstand, tiltagende icterus/affarvede afføringer. Ved stigning i ALAT/GGT gives antibiotisk behandling i mindst 8 dage. Intrahepatiske galdecyster findes ikke sjældent ved galdevejsatresi. Cystedannelse disponerer til kolangitis og leverskade, kan diagnosticeres ved UL eller MR scanning og eventuelt behandles kirurgisk (Takahashi et al. 1999).
- **portal hypertension** (m. esofagusvaricer)  
Ved hæmatemese og/eller melæna foretages klinisk stabilisering med blodtransfusion og korrektion af trombocytmangel og koagulopati. UL-scanning belyser flow-forholdene. Nationalt center kontaktes og der foretages gastroskopi (EGD). Ved påvisning af esofagus/fundusvaricer behandles med banding.
- **følger af kolestase** (metaboliske, ernæringsmæssige)  
Leveren vil i alle tilfælde have en nedsat kapacitet med mulighed for malabsorption. Kolestase og nedsat galdeflow kan give nedsat optagelse af fedt og fedt-opløselige vitaminer. Klinisk ses især Vitamin K-afhængig koagulatopati, rachitis pga. nedsat optagelse af Vitamin D og calcium. Desuden Vitamin E mangel, der evt. kan give neurologiske følger. Enteral ernæringstilførsel med sonde kan være nødvendig, evt. parenteral ernæring (Pratt et al., 2001; Baker et al. under udarbejdelse).
- **diverse** (intrapulmonal shunting, hypoxi)  
Intrapulmonal shunting kan udvikles hos anikteriske børn efter Kasai operation, årsagen er ukendt. Der er sædvanligvis ikke tale om arteriovenøse malformationer (MAPCA), der er tilgængelige for lukning. Levertransplantation kan komme på tale.

#### *Farmakologisk behandling:*

Fenemal 3-5 mg/kg/d kan af og til have effekt på bilirubinverdier og kløetendens, evt. Questran eller Rimactan. Ursodeoxykolsyre (Ursofalk) 20-50 mg/kg/d evt. øget x2-3, kan anvendes til at stimulere galdeflow både ved intrahepatisk kolestase og efter Kasai-operation. Der er kun sparsom evidens for behandlingens effekt.

### 8 Levertransplantation

Patienter indstilles til levertransplantation ved overlæge Carsten Heilmann, Pædiatrisk Klinik II, RH. Se vedlagte instruks (bilag).

### 9 Organisation

Behandlingen af galdevejsatresi foregår i et samarbejde mellem nationalt center og lokal/regional børneafdeling. Det nationale center består af Børnekirurgisk Klinik, Børneafdeling GGK og Transplantationscenteret, Rigshospitalet. Centeret afholder regelmæssige møder med deltagelse af de involverede enheder.

For øjeblikket (juli 2003) bliver centeret repræsenteret ved:

Børnekirurgisk Klinik: afdelingslæge Nina Kvist

Pædiatrisk Klinik II: overlæge Carsten Heilmann

Transplantationscenteret: professor Preben Kirkegaard

### 10 Database

Data indrapporteres til den planlagte nationale database for gastrointestinale misdannelser.

### 11 Standarder

Standard: et kvalitetsmål, som i den konkrete situation søges nået eller fastholdt.

- Udredning for prolongeret icterus påbegyndes for >90% vedkommende i 3. eller 4. leveuge
- Udredning starter senest et døgn efter påvisning af konjugeret hyperbilirubinæmi hos egen læge for >90% af børn med galdevejsatresi.
- Henvisning til nationalt center senest en uge efter påvisning af konjugeret hyperbilirubinæmi hos egen læge for >90% af børn med galdevejsatresi
- Operation af >90% af børn med galdevejsatresi før 8 ugers alder
- Etablering af galdeafløb påvist ved HIDA scanning og bilirubin-fald hos >75% af børn opereret med Kasai's operation
- Ernæringsmæssigt tilfredsstillende tilstand, målt ved vægt- og længdeøgning, vitamin-status mv. svarende til egen-percentil/normalområdet hos >75% af børnene i det første leveår.
- Tilfredsstillende forhold mht. leverens syntese-funktion (bestemt ved s- albumin og INR) og portal hypertension (UL-bestemt blodflow + miltstørrelse) hos 75% af børnene i det første leveår.
- Tilbud om levertransplantation til de børn, hvor en sådan er indiceret (afhængig af donor, inkl. living donor)

## 12 Arbejdsgruppens deltagere

Finn Ebbesen  
Carsten Heilmann  
Steffen Husby  
Nina Kvist  
Preben Kirkegaard

## 13 Referencer

Andersen O, Ebbesen F, Hertel J, Husby S, Skovby F.: Gulsot hos spædbørn (prolongeret icterus). Månedsskr. Praktisk Lægegerning 1999; 77: 442-3.

Baker A, Dhawan A, Goncalves I, Socha P, Sokal E.: Nutritional guidelines for infants with cholestatic liver disease. ESPGHAN Nutritional Committee, under udarbejdelse 2002.

Davenport M, Howard ER.: "Surgical disorders of the liver and bile ducts", pp. 253-278, in Kelly DA (ed.) Diseases of the liver and biliary system in children, Blackwell, Oxford, 1999.

Emblem R, Stake G, Monclair T.: Progress in the treatment of biliary atresia. Acta paediatr. Scand. 1993; 82: 971-4.

Gilmour SM et al.: Outcome of hepatobiliary scanning in neonatal hepatitis syndrome. J. Nuclear Medicine 1997; 38: 1279-82.

Howard ER.: "Biliary Atresia", pp. 402-16, i Stringer MD et al. Pediatric surgery and urology: Long term outcomes. Saunders, London, 1998.

Howman-Giles R, Uren R, Bernard E, Dorney S.: Hepatobiliary scintigraphy in infancy. J. Nuclear Medicine 1998; 39: 311-319.

Johnson K, Alton HM, Chapman S.: Evaluation of mebrofenin hepatoscintigraphy in neonatal-onset jaundice. Pediatr. Radiol. 1998; 28: 937-941.

Kasai M.: Treatment of biliary atresia with special reference to hepatic portoenterostomy and its modifications. Prog. Pediat. Surgery 1974; 6: 5-52.

Kvist NE, Thorup JM, Nielsen OH: Galdevejsatresi. Hepatoenteroanastomose og/eller levertransplantation. Ugeskr. Læger 1993; 155: 2053-5.

Mieli-Vergani G, Howard ER, Portmann B et al.: Late referral for biliary atresia: missed opportunities for effective surgery. Lancet 1989; i: 421-3.

Pratt CA, Garcia MG, Kerner JA.: Nutritional management of neonatal and infant liver disease. NeoReviews 2001; 2: c215-c222.

Roberts EA: The Jaundiced Baby, i D.A. Kelly (ed.) "Diseases of the Liver and the Biliary System in Children", Blackwell, Oxford, 1999, p. 22.

Sokol RJ, Mack C: Etiopathogenesis of biliary atresia. Semin Liver Dis 2001; 21: 517-24.

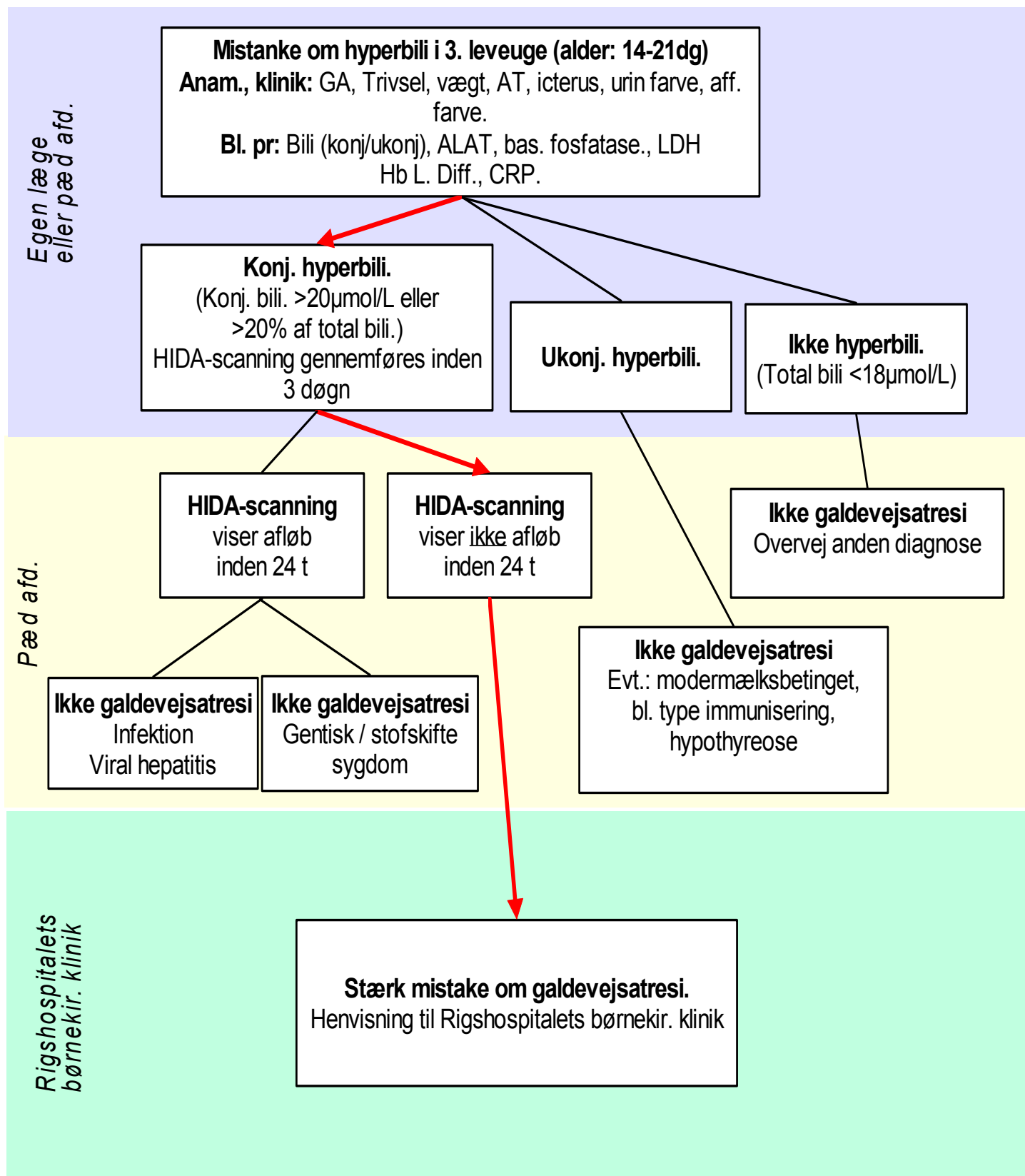
Takahashi A, Tsuchida Y, Suzuki N, Kuroiwa M, Ikeda H, Hirato J, Hatakeyama S: Incidence of intrahepatic biliary cysts in biliary atresia after hepatic portoenterostomy and associated histopathologic findings in the liver and porta hepatis at diagnosis. J. Ped.Surg. 1999; 34: 1364-8.

## 14 Bilag

1. Flowdiagram over udredning (Carsten Heilmann, Pædiatrisk Klinik II, RH)
2. Indstilling til levertransplantation (Carsten Heilmann)



## Udredning for galdevejsatresi



## Bilag 2 : Indstilling af pædiatrisk patient til levertransplantation

Patienten henvises til vurdering på Pædiatrisk Klinik II, Rigshospitalet.

Hvis patienten vurderes at være mulig kandidat til levertransplantation, vurderes barnet ligeledes af leverkirurg, Rigshospitalet.

Hvis der er enighed om behov for levertransplantation, vurderes det, om patienten umiddelbart kan sættes på transplantationslisten, eller om patienten skal afvente endelig indstilling til levertransplantation.

Hvis patienten venter med at komme på transplantationslisten, kan dette fx skyldes, at:

Barnet er så lille, at levertransplantation er særlig risikabel (<10 kg), og at det formodes, at man ved at vente vil kunne forbedre overlevelseschancen.

Almentilstanden er så dårlig, at levertransplantation er for risikabel og opretning med diuretika, intensiv ernæring m.m. derfor er nødvendig.

Patienten har behov for at få suppleret sine vaccinationer med levende vacciner (MFR og variceller). Der er behov for yderligere udredning, f.eks. for vaskulære misdannelser (galdevejsatresi).

Sundhedsstyrelsen 27. oktober 2003