

Leveresykdómmur hos barn

Leverforeningin 04.08.23

Svanhildur Haflíðadóttir

Barnekleinikken, Ríkshospítalið, OUS

På programmet:

- Leverens anatomi
- Leverens funksjon
- Leversykdommer hos barn
 - Eksempler
- Levertransplantasjon hos barn/ungdom

Anatomi

- Utvendig er leveren delt i fire lapper:
 - en stor høyre lapp
 - en mindre venstre lapp, som på fremsiden er adskilt ved et vertikalt bindevevsbånd som fester leveren til mellomgulvet og innsiden av fremre bukvegg.
 - to mindre lapper midt på baksiden: øverst en L-formet lapp, lobus caudatus,
 - under denne en mer kvadratisk lapp, lobus quadratus.

Anatomi

- På baksiden, midt mellom de fire lappene, har vi leverporten hvor portvenen munner inn sammen med leverarterien og autonome nerver.
- Leverens hovedgallegang (ductus hepaticus) kommer ut og fortsetter mot galleblæren.

Leversegment

- Leveren inndeles også i 8 funksjonelle leversegment
- Hvert segment har sin egen karforsyning (inn og ut) og galledrenasje
- I midten av hvert segment er det en portalvene, leverarterie og gallegang og i periferien av segmentet er det en levervene som sørger for venøs drenasje

Leverens funksjon

- Livsviktig organ
- 1/3 av den samlede blodmengden i kroppen passerer gjennom leveren hvert minutt.
- Portvenen inneholder næringsstoffer tatt opp i magetarmkanalen. Næringsstoffene omdannes i levercellene før det sendes ut i kretsløpet. Her omsettes karbohydrater, fett og proteiner.

Leverens funksjoner



- **Produksjon**

- Galle
- Proteiner
- Karbohydrater
- Lipider
- Koag.faktorer

- **Lagring**

- Næringsstoffer
- Vitaminer
- Mineraler

- **Håndterer avfallsstoffer**

- Giftstoffer
- Legemidler

- **Skiller ut (i galle)**

- **Immunologisk funksjon**

Symptomer ved leversykdommer

- Dårlig vektoppgang
- Gult barn
- Utspilt mage(stor lever/milt, ascites)
- "Avfarget" avføring – "mørk" urin.
- Venetegninger på magen
- Blødningstendens (blåmerker, neseblødning, blødning fra magetarmkanalen)
- Kløe
- Unormale leverprøver

Hoved- komplikasjoner

- Portal hypertensjon (øsofagus varicer, ascites)
- Stor milt (lav hgb, hct, røde, hvite, tr.cytter)
- Cirrhose
- Infeksjoner
- Leversvikt

Leverenzymmer

ASAT, ALAT, GT

Proteiner som medvirker i
kjemiske reaksjoner i leveren

Ved leverskade eller
leverbetennelse skilles
leverenzymmer ut i blodet

ASAT ->

Finnes i muskler, hjerte og lever

Halveringstid 18 timer

ALAT

Leverpesifikk

Halveringstid 36 timer

Leversykdommer hos barn

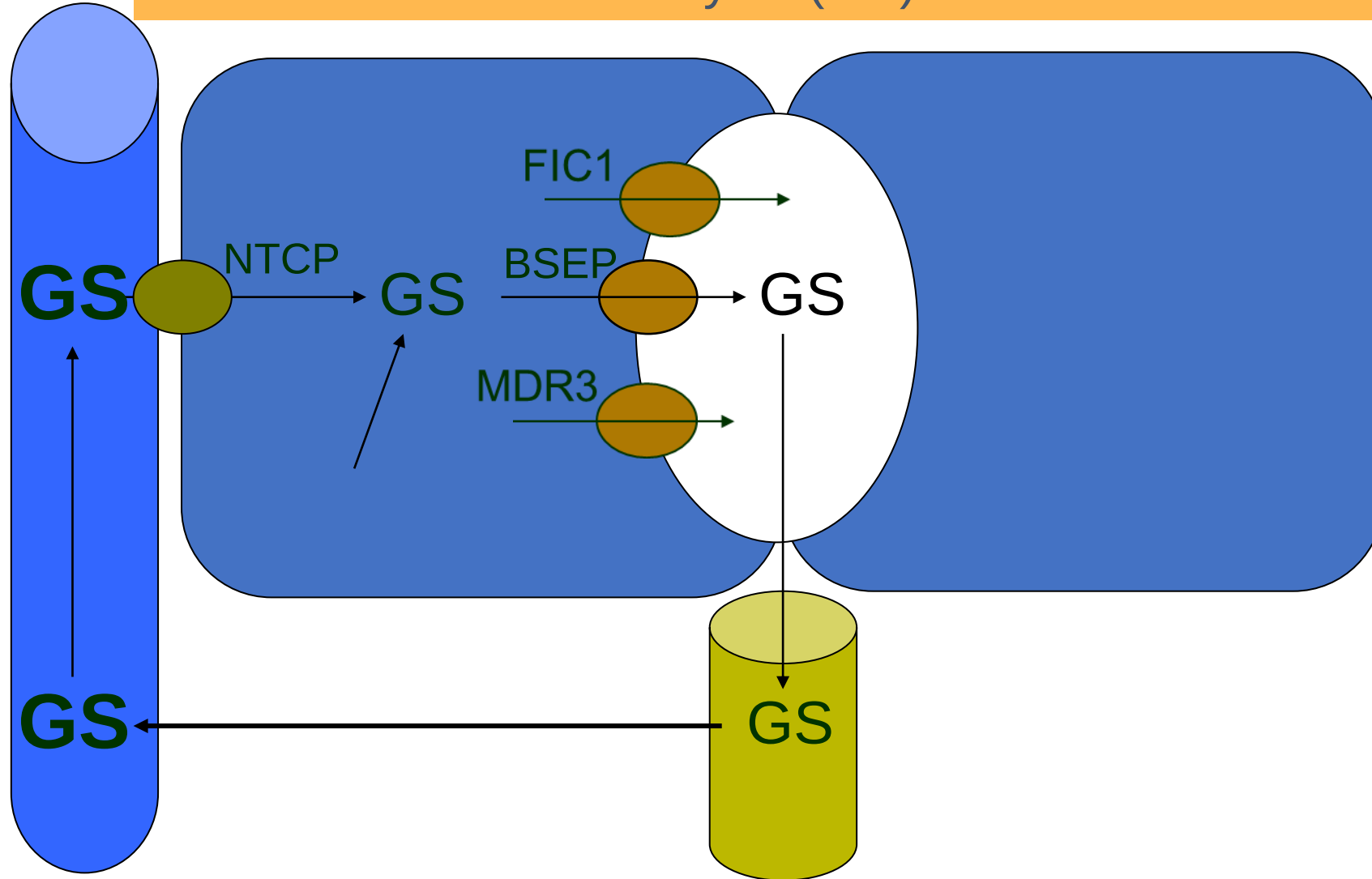
- Neonatalt kolestase syndrom (Alagille, Aagenæs, gallegangsatresi, PFIC)
- Metabolske sykdommer
- Akutte/kroniske hepatitter
- Autoimmun leversykdom
- Fettlever
- Akutt fulminant leversvikt
- Vaskulære malformasjoner



Neonatal kolestase

- Gult barn
- Hvit avføring, mørk urin
- Kløe
- Dårlig vektoppgang
- Konjugert hyperbilirubinemi

Enterohepatisk kretsløb Gallesyrer (GS)=KLØE



Neonatalt kolestase syndrom, årsaker

- Infeksjoner (CMV)
- Metabolsk sykdom
 - α_1 - antitrypsin mangel
 - CF
 - Galaktosemi
 - Tyrosinemi type I
 - Fruktosemi,
 - Gallesyre metabolisme defekter,
 - GALD
- Kolestase som ledd i syndromer
 - Alagilles' syndrom (Mut. i JAG-1 gen.)
 - Aagenæs (+ lymfødem)
 - PFIC-1 (normal GT, mut. ATP8B1)
 - PFIC-2 (normal GT, ABCB11)
 - PFIC-3 (høy GT, mut. MDR-3 gen.)
- Kongenitte ekstrahepatiske anomalier
 - Ekstrahepatisk gallegangsatresi

Ekstrahepatisk gallegangsatresi

- Mangler forbindelse lever-tarm
- Etiologi?
- Kongenitt
- Ca. 1:12-14.000 fødsler, dvs. 4-5 pr år i Norge
- Utgjør ca. 25% av barn med neon. kolestase.sdr.
- Tidlig diagnose!!
- Porto-enterostomi ("Kasai") innen 6-8 ukers alder
- Lever Tx

Autoimmun hepatitt

- Alder ved debut varierer, typisk 10-16 års alder
 - m:f=1:4
 - 1-2 pr 100.000 pr år
 - Kan debutere med langsomt innsettende uspesifikke symptomer over flere år med ev. gulhet, vekttap, magesmerter
 - Fulminant leversvikt hos ca. 10 %
- Diagnose:
 - Leverbiopsi: betennelse i leverparenkymet
 - ASAT og ALAT stigning
 - Stigning i immunglobuliner: IgG > x1.5 normal
 - Autoantistoffer i blod

- Behandling:
 - Prednisolon
 - Imurel
 - Cellcept
 - Takrolimus

- Remisjonsrate varierer mellom 60–90 %
- Pasientene trenger **meget** tett oppfølging
- Ofte forbundet med IBD

Levertransplantasjon hos barn og ungdom i Norge

Lever Tx hos barn i Norge

- Historikk

- Eksperimentell behandling frem til 1980/81 (-84)

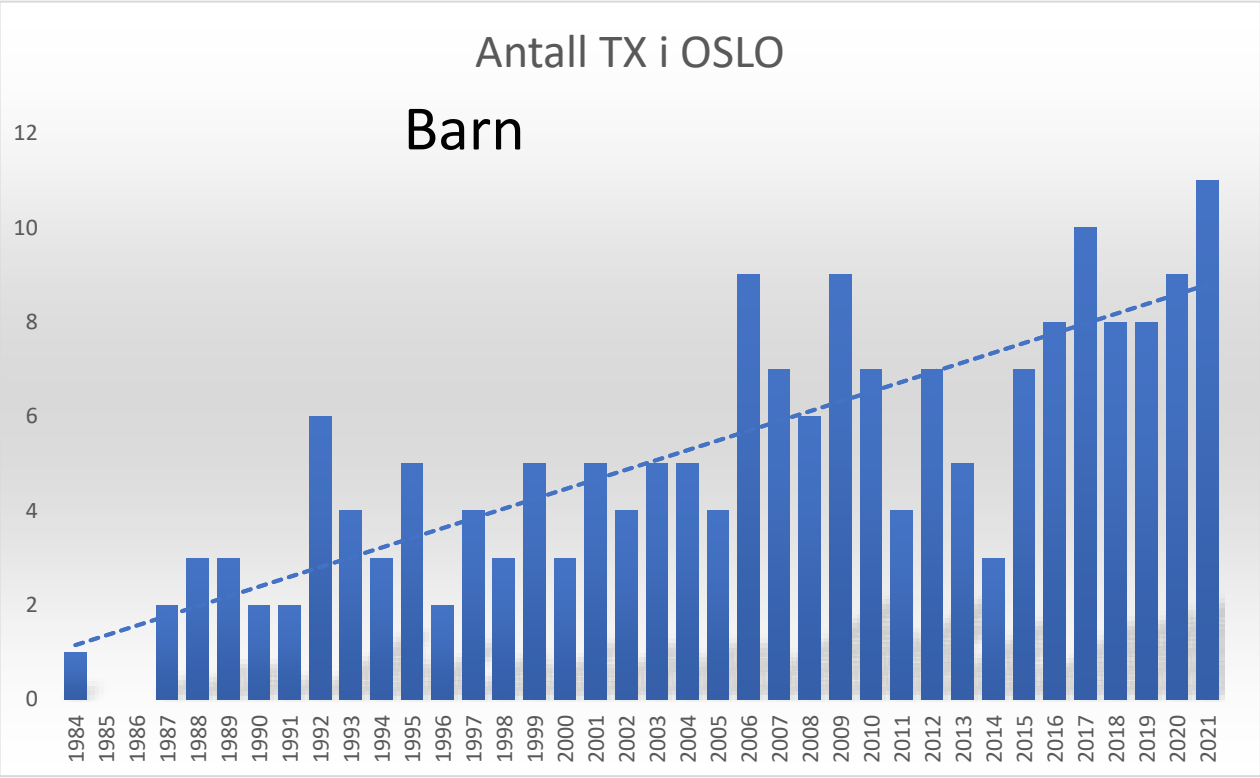
- 1980: Cyklosporin A

- Lever Tx program

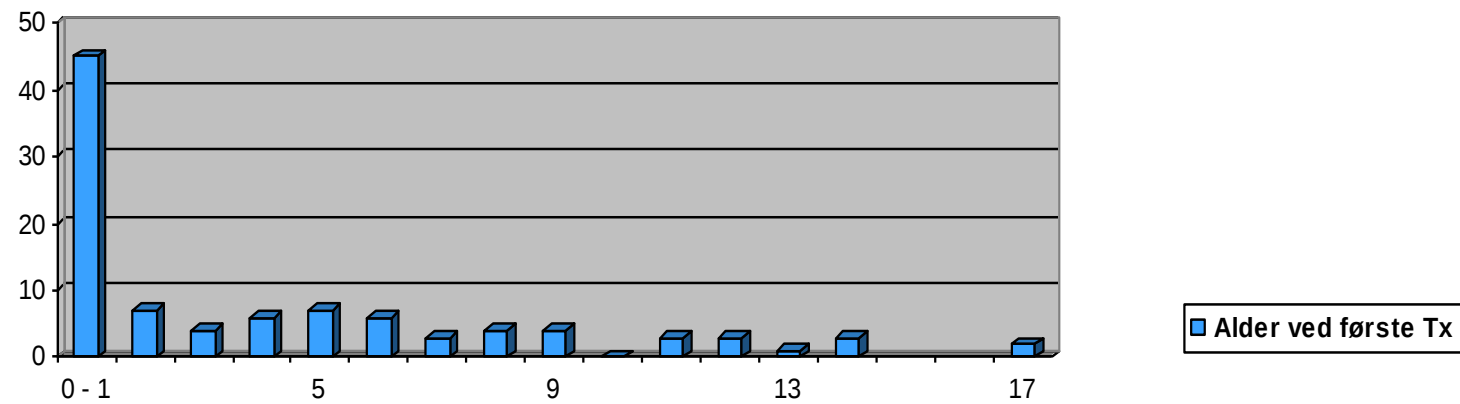
- 1982 Finland
 - 1984 Norge
 - 1984 Sverige
 - 1990 Danmark
 - 2017 Estland

Levertransplantasjon

- 1. levertx i verden: 1967 (T. Starzl),
- 1. levertx i Norge: 1984 v Audun Flatmark)
- 1. split 1988 (delt lever), en donor gir organ til en voksen og et barn



Levertx. hos barn i Norge



Levertx. hos barn i Norge

- **Overordnet indikasjon**
 - Progressiv leversykdom som fører til
 - leversvikt/død
 - uholdbar/ikke tolerabel livskvalitet
 - Ingen annen behandlingsform

Levertx. hos barn i Norge

INDIKASJON:

- Medfødte anomalier i lever/galleveier
 - Ekstrahepatisk gallegangsatresi (utgjorde ca 50-60%, nå 40% av de som ble transplantert)
 - Choledochus cyste
- Neonatalt kolestase syndrom
- Hepatitt
 - Kronisk viral (HBV, HCV,--)
 - Autoimmun

Levertx. hos barn i Norge

INDIKASJON:

- Akutt fulminant leversvikt
 - Infeksjoner
 - Legemidler/kjemikalier/toksiner
 - Metabolske sykdommer
 - Iskemi
 - Autoimmun
 - Maligne sykdommer
 - Neonatal hemokromatose
 - Ukjent
- Lever tumores
 - Benigne – maligne (Hepatoblastom hyppigste levertu. h. barn)
- Kar - malformasjoner intrahepatisk

Lever Tx hos Barn i Norge

- Utredning før aksept for Tx (**kjent diagnose**)
 - Tverrfaglig undersøkelse/vurdering
 - Barne: - lege - nevrolog - kardiolog
 - Anamnese
 - Lengde – vekt
 - OBS vaksinasjonsstatus
 - klinisk status
 - Klinisk ernæringsfysiolog
 - Fysioterapeut
 - BUP
 - Transplantasjonsteam RH

Lever Tx hos Barn i Norge

- Utredning før aksept for Tx forts.
 - Blodprøver
 - Leverprøver
 - Generelle (nyrefunksjon, ---)
 - Vevstyping (ABO-typing, HLA-antistoffer)
 - Serologi/PCR (EBV, CMV ---)
 - Radiologi
 - ultralyd abdomen m/doppler
 - rtg. thorax
 - rtg. benkjerner
 - CT ± Angio (MR ± Angio)
 - Neurofysiologi ?

Levertx. hos barn i Norge

- Hvem blir akseptert ?
 - Samlet vurdering
 - Indikasjonsstillingen "enklest"
 - Tidspunkt for påmelding vanskeligst
 - Potensiell farlig behandling
 - Ventetid kan være lang (median)
 - 1992 - 1996: 49 d
 - 1997 - 2001: 24 d
 - 2002 - 2006: 24 d
 - 2007 - 2012: 34 d
 - 2013: 1-2 måneder ±

Levertx. hos Barn i Norge

- Venteliste/Ventetid
 - Vanlig Venteliste
 - Barn og voksne (+ «egen» for små barn/delt-lever)
 - Huskeliste
 - Prioritet vurderes fortløpende
 - Scandiatransplant (Norge, Sverige, Danmark, Finland, Island, Estland)
 - Kindly request
 - Haste - liste ("Urgent call")
 - Primær "ikke funksjon" av graftet
 - Kar-katastrofe per/post-operativt
 - Akutt fulminant leversvikt
 - 3 døgn
 - 1 gang i livet
 - Scandiatransplant

Levertx. hos barn i Norge

- Oppfølging etter Tx
 - **Innlagt OUS, RH: 4 → ?? uker**
 - immunsuppresjon
 - leverfunksjon
 - sirkulasjon**
 - gallelekkasje**
 - rejeksjon - leverbiopsi
 - infeksjon**
 - nyrefunksjon
 - ernæring
 - mobilisering

Levertx. hos barn i Norge

Komplikasjoner:

- a. hepatika trombose/stenose
 - gallegansstrikturer → kolangitter
 - nekroser → infeksjoner
- v. porta og levervene trombose/stenose
 - portal hypertensjon
 - ascites
 - GI blødning: varicer / okkult
- galle – anastommose strikturer/lekkasje
 - peritoneal irritasjon → ascites
 - infeksjon
- adheranser/diafragma hernie
 - ileus
 - respirasjonsproblemer

Rejeksjons Aktivitets Indeks (RAI-score)

- portal betennelse
- betennelse i og skade av galleganger
- betennelse subendotelialt (endotelitt) i vener (i sjeldne tilfeller også arterier)

Akutt rejeksjon:

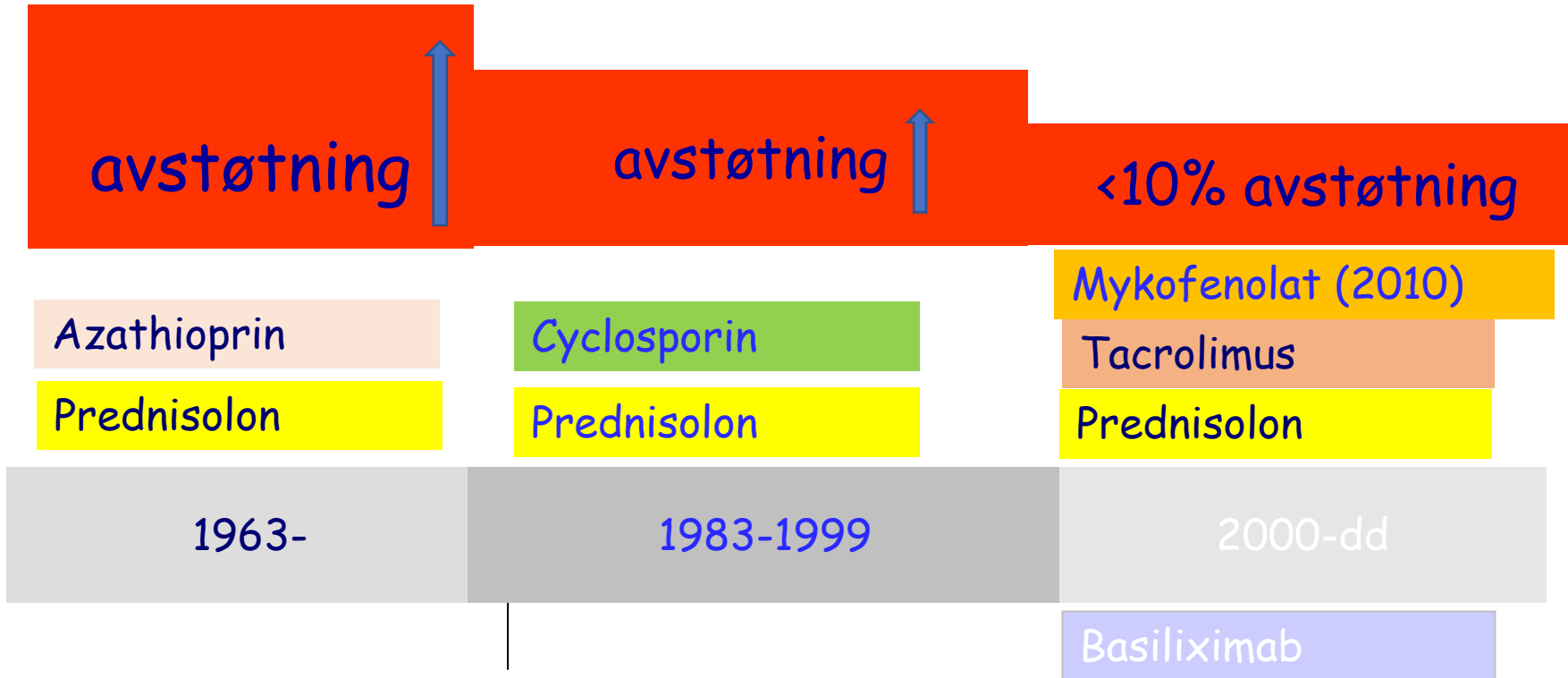
RAI-score

0-2	Ingen rejeksjon.
3	Grensetilfelle ("Banff borderline").
4-5	Lett rejeksjon
6-7	Moderat rejeksjon
8-9	Uttalt rejeksjon

Kronisk rejeksjon: (3-5%)

1. Atrofi/pyknose av gallegangsepitelet med eller uten tap av galleganger
2. Oblitererende arteriopati med skumceller
3. Gallegangstap i mer enn 50% av portalområdene

Immunosuppresjon: 1963-2023



Levertx. hos barn i Norge

- **Oppfølging etter Tx**
- Hjem
 - Leve "normalt" (barnehage/skole etter 3 - 6 – 12 mnd)
 - Medikasjon i hht. Protokoll
 - Oppfølging
 - lokal barneavdeling/fastlege/helsestasjon
 - initialt 1 - 2 ganger/uke, senere hver 6 – 8 uke
 - leverfunksjon, infeksjon, rejeksjon, lengde/vekt, nyrefunksjon
 - vaksinasjon etter 12 mnd. **Aldri levende vaksine!**
- Kontroll BKL, OUS, RH
 - **3 mnd etter TX**
 - **6** " " "
 - **12** " " "
 - **årlig** " " (frem til det året de fyller 18) → Voksen med.

VAKSINER

Disse levende vaksinene skal ikke gis til
immunsupprimerte eller pasienter på venteliste (barn og voksne)

- BCG
- Meslinger
- Parotitt
- Rubella
- Gul feber
- Tyfoid (oralt)
- Oral poliovaksine
- MMR (meslinger, parotitt, rubella)
- Varicella
- Rotavirus

Disse vaksinene som er basert på dødt materiale/toxoid kan gis til immunsupprimerte og pas. på venteliste

- Difteri
- Kikhoste
- Tetanus
- Inaktivert poliovaksine
- Hemophilus influenzae type b
- Pneumovax (pneumokokker), pas. >2 år
- Prevenar (pneumokokker), pas. < 2 år
- DTP (difteri, tetanus, parotitt)
- DT (difteri, tetanus)
- Influenza
- Hepatitt A og B
- HPV (humant papilloma virus)
- Flått vaksine (encefalitt)
- Corona
- Meningitt

Hva fraråder vi?

- Ingen utenlandsreiser før etter min 1 år
- Unngå høyrisiko land pga infeksjoner
- Obs inntak av rå mat- tartar etc
- Unngå kampsporter
- Unngå røyking
- Unngå alkohol inntak
- Unngå overdreven sol eksponering
- Unngå ikke planlagt svangerskap

Transisjon

- Barnelege/leverlege følger til 18 år
- Øverføring av ansvar:

Foreldreansvar  **eget ansvar**

Pediater----voksen medisiner

- Starte prosess tidlig ungdom
- **utdannelse-arbeidsliv-fertilitet-stifte familie etc.**

Levertx. hos barn i Norge

- Konklusjon
 - Resultatene er gode
 - De aller fleste "har det bra" som barn/ungdom
 - Etablert behandling
 - Indikasjonene endres/utvides