

Gäller för: Verksamhet Medicin barn

Innehållsansvar: Timo Käppi, (timka1), Överläkare

Godkänd av: Joanna Pestalozzi, (joape14), Verksamhetschef

Giltig från: 2025-01-14

Giltig till: 2027-01-14

Leversvikt hos barn

Reviderade i denna version

Ersätter tidigare PM/rutin version 2(1) 2011-05-04

Diagnostik och behandling av akut leversvikt hos barn

Mål:

I detta PM ges riktlinjer för diagnostik och behandling av akut, fulminant leversvikt hos barn och ungdomar.

Definitioner:

Akut leversvikt (acute liver failure, ALF) kan definieras som snabbt progredierande leversjukdom med koagulopati, med eller utan encephalopati, hos en individ utan tidigare känd leversjukdom.

Försämring av leverns syntesförmåga avspeglas i förhöjt PK-INR och alternativa definitioner av akut leversvikt är PK-INR >2 vid leverdysfunktion <8 veckor utan encephalopati *eller*

PK-INR > 1,5 med encephalopati.

Bakgrund och orsaker:

Akut leversvikt är ett ovanligt, men **livshotande** tillstånd med hepatocellulär nekros, där även andra organsystem kan vara engagerade.

Genesen till leversvikt varierar med patientens ålder. Insjukandet kan vara akut, men även vara första tecknet på en tidigare odiagnosticerad

underliggande kronisk leversjukdom, oftast av autoimmunt eller metabolt slag, såsom autoimmun hepatit, Wilsons sjukdom eller tyrosinemi typ 1.

Infektioner, hepatotoxiska läkemedel, toxiner, metabola sjukdomar och ischemi utgör de vanligaste orsakerna till ALF hos barn, men hos en stor andel av patienterna förblir orsaken okänd.

Följande kan utlösa ALF:

1. **Infektion** – hepatit A, B, C, D, E, kryptogen hepatit ("non-A-E"), CMV, EBV, HSV1 och 2, HHV-6, VZV, AdV, parvovirus.
2. **Läkemedel** – överdosering eller idiosynkrasi (paracetamol, karbamazepin, valproat, halothan, enfluran, fenytoin, imipramin, amitryptilin, disulfiram, indometacin, diklofenak, isoniazid, tetracykliner, erytromycin, sulfasalazin m.fl., "recently on the market").
Inte sällan kan en kombination av virusinfektion och läkemedel, t.ex. NSAID ses. Vid leverskada utlöst av valproat har i en del fall Alpers syndrom konstaterats vara underliggande bidragande faktor.
3. **Metabol sjukdom** – galaktosemi, tyrosinemi typ 1, α -1-antitrypsinbrist, neonatal hemokromatos, hereditär fruktosintolerans, mitokondropati, Wilsons sjukdom, fettsyreoxiderationsdefekt (t.ex. MCAD), ureacykeldefekt (t.ex. OTC: flickor, \uparrow ammoniak), CDG-syndrom. OBS: äldre barn med ALF – överväg Wilsons sjukdom och tyrosinemi.
4. **Autoimmun hepatit** Ofta små barn eller tonårsflickor, hereditet. OBS odiagnosticerad celiaci!
5. **Reyes syndrom** – den klassiska formen drabbar barn >5 år. Det är ett tillstånd som uppträder efter ett influensa- eller varicellaeliknande insjuknande och kännetecknas av encefalopati, hypoglykemi, hyperammonemi, ofta kräkningar och mild/ingen icterus. Genesen tros vara en kombination av metabol åkomma \pm virusinfektion \pm toxisk påverkan (salicylater). Den atypiska formen (drabbande barn <5 år) har närmast försvunnit som diagnos då man konstaterat att de flesta var orsakade av 'inborn errors of metabolism', såsom MCAD-brist.

6. **Toxiner** – svamp: ssk *Amanita phalloides*, koppar, järn, ”naturläkemedel”, kokain, ecstasy.
7. **schemiska tillstånd** – chock med vänsterkammarsvikt (oftast G-sepsis), Budd-Chiari (levervenstrombos), veno-ocklusiv sjukdom.
8. **Tumörsjukdom** – kan debutera med akut leversvikt: leukemi, hemofagocyterande lymfocytos, lymfoproliferativa tillstånd)

Prognos:

Mortalitet vid ALF brukar anges till 10-40%, men beror av genes. Om man exkluderar paracetamolutlöst ALF, anges vid $PK > 4$ – mortalitet 85%, vid $PK > 6$ – 100% mortalitet (3).

Den vanligaste dödsorsaken är utveckling av hjärnödem med ischemi och inklämning som följd, men också blödning, multiorgansvikt eller sepsis kan orsaka mortalitet. Handläggningen bör inriktas på att undvika dessa komplikationer samt att överväga levertransplantation tidigt.

Kliniska tecken på hjärnödemutveckling kan vara hypertension, hyperventilation, bradycardi, muskelrigiditet, desorientering, kramper, sänkt vakenhet och abnorm pupillreaktion.

Encefalopatin, som kan vara sekundär till ackumulering av toxiska substanser kan snabbt fluktuera från en grad till en annan och tillbaka igen – kräver frekvent värdering.

Faktorer förknippade med dålig prognos:

ålder < 2 år, $PK\text{-}INR \geq 4$, encefalopati, svår metabol acidosis, kardiovaskulär instabilitet, snabbt minskande leverstorlek, njursvikt,

S-bilirubin $\geq 235 \mu\text{mol/l}$, $LPK \geq 9 \times 10^9$, faktor V $< 15\%$.

Handläggning av akut leversvikt:

I. Utredning:

För utredning av bakomliggande orsak till ALF hänvisas till litteraturen.

Ultraljud lever och buk med frågeställning leverns utseende och storlek, mjältförstoring, kärlflöden, ascites?

OBS! Ta undan urinprov och blodprov innan ev. transfusion.

II. Monitorering

Handläggning av dessa patienter bör ske genom samarbete mellan barnhepatolog, levertransplantationskirurg och intensivvårdsläkare. För värdering av behandling av ökad blödningrisk, rådgör gärna med koagulationsexpert. Barn från andra sjukhus skall skyndsamt överföras hit vid risk för ALF.

OBS! Tidig värdering av behovet av akut levertransplantation*.

Kliniska tecken:

Varierande kombinationer av följande symtom kan förekomma:

icterus (vanligaste debutsymtomet)

hypoglykemi

blödningsbenägenhet (som ej påverkas av vitamin K)

encefalopati (irritabilitet, personlighetsförändring, tremor, sänkt medvetande, kramper)

ödem

ascites

hyperammonemi

kräkningar

Värdera fortlöpande:

- vakenhet, pupillreaktion, diures, puls, blodtryck, andningsfrekvens och saturation (grad av encephalopati**)
- PK
- albumin (normalt vid akut, om lågt >15 dgr duration)
- ASAT/ALAT (kraftigt förhöjt vid paracetamolutlöst ALF, men även vid annan form av ALF)
- syra-bas-status
- kreatinin
- laktat

- P-ammoniak
- bilirubin (normalt vid Reyes syndrom)
- P-glukos
- S-Na, S-K
- fibrinogen
- antitrombin III
- faktor V (ett sätt att skatta svårighetsgrad om ej plasma givits)
- vikt, dagligen

III. Behandling

- Nutrition: Initialt p.o. Saltfattig kost, avbryt proteinintag, reintroducera gradvis (till 0,5-1 g/kg/d).
Vid behov av TPN: Använd den högsta glukoskoncentration som tolereras. Protein 0,5-1 g/kg/d, fett 0,5-2 g/kg/d.

Läkemedel:

- N-acetylcystein 100 mg/kg/d som kontinuerlig infusion till $PK \leq 1,2$. Vid paracetamolintoxikation ges den högre dosen 300 mg/kg/d. PM Intoxikation av Paracetamol hos barn, utredning och behandling
- Vit K 0,2 mg/kg (max 10 mg) i.v. i 3 dagar, därefter v.a.d.
- Laktulos 0,5 ml/kg/dos (max 30 ml) tills 2-4 lösa avföringar/dag.
- Bredspektrumantibiotika (efter odlingar från blod, urin, svalg, ev sår och infarter) om suspekt sepsis eller om levertransplantation planeras.
- AmBisome (om leukocytos och njursvikt).
- Acyklovir (om barn < 2 år)
- Syrasekretionshämmare (håll ventrikel-pH>4).
- Tranexamsyra vid risk för/tecken till blödning.
- Trombocyt koncentrat kan vara indicerat vid koagulopati och $TPK < 50$.
- Rekombinant faktor VIIa (Novoseven) vid blödning/ inför invasiva ingrepp.
- Plasma 10 ml/kg ELLER kryoprecipitat (Ocpdex) 20 E/kg, kan övervägas vid blödning.
- Diuretika (furosemid 1-3 mg/kg v. 6e tim v.b.)
- Inotropa läkemedel och plasma kan behövas för att bibehålla renal perfusion.

- Utbytestransfusion/plasmaferes/MARS kan vara aktuellt i väntan på donator
- Mannitol (0,5-1 g/kg initialt, följt av 0,25-0,5 mg/kg var 4e-6e tim) vid förhöjt ICP.
- Ammoniaksänkande läkemedel (natriumbensoat, Ammonaps) kan övervägas.
- Flumazenil (bensodiazepinantagonist) som kan reversera encefalopati, kan övervägas.
- Antidoter vid svampförgiftning: vit och lömsk flugsvamp – silibinin, bensylpc (10 000 000 U/kg/d), stenmurkla – pyridoxin.

IVA-insatser:

Patienter med ALF är ofta i behov av intensivvård, särskilt vid tecken till sviktande njurfunktion eller encefalopati grad II-IV. Följande bör särskilt beaktas:

- Assisterad ventilation kan bli aktuellt för att styra cerebral genomblödning om irritabilitet eller andra tecken på stigande intracerebralt tryck, d.v.s encefalopati grad II-IV.
- CVK med CVP-monitorering
- artärnål, nasogastrisk sond, KAD - timdiures
- minimal stimulering, mild hypotermi (35-36 ° C)
- vätskerestriktion (t.ex. 40-60 ml/kg/d kristalloid med 10-20% glucos)
- Na-restriktion (0,5-1 mmol/kg/dag)
- K 3-6 mmol/kg/d
- Vid försämring med tilltagande encefalopati (se bilaga): överväg CT hjärna.
- Planläge med höjd huvudände 20 grader, ”minimal handling”.

Överväg intracerebral tryckmätning (ICP) om encefalopati grad III-IV och assisterad andning, för att stabilisera situationen i väntan på donator. Kontakta neurokirurg. Faktor VIIa, plasma och/eller trombocyter kan vara aktuellt för att minska blödningsrisken i samband med ingreppet. Det som eftersträvas är adekvat cerebralt perfusionstryck, CPP (= MAP – medel ICP). Detta är storlek- och åldersberoende, men som riktvärde ska det ligga > 50 mmHg.

Undvik: Seding om patienten inte har assisterad ventilation!

Bensodiazepiner är kontraindicerade vid ALF om patienten inte är i respirator, pga risken för andningsdepression vid encefalopati och

svårighet att bedöma patientens tillstånd. Kortverkande barbiturater och opiater kan hellre användas.

Undvik paracetamol och NSAID.

Undvik övervätskning.

Mål: Glukos > 4 g/l (kan få binjureinsufficiens, överväg cortison)
vätskerestriktion
CPP > 60 mmHg
CVP 6-10 mmHg
PaCO₂ 4,5-5,3
Urinproduktion > 1 ml/kg/h
S-osm 300-310 mosm
S-K > 3,5 mmol/l
ventrikel-pH > 4
Hb > 100 g/l.

Om oliguri som ej svarar på diuretika – överväg hemofiltration/dialys.

* Olika skolor finns för vilka parametrar man ska använda för att uppskatta behovet av levertransplantation.

Kriterier för levertransplantation enligt King's:

- **Paracetamolinducerad leverskada**

Arteriellt pH < 7,3 (oberoende av encephalopatigrad)

ELLER samtliga av följande:

PK > 6,5

S-krea > 300

Grad III/IV hepatisk encephalopati

- **Icke paracetamolinducerad leverskada**

PK > 6,5 eller 3 av följande:

Ålder < 10 eller > 40

Etiologi: kryptogen hepatit, läkemedelsutlöst

Tid mellan icterus och encephalopati > 7dgr

PK > 3,5

S-bil > 300 μmol/L

Kriterier för levertransplantation enligt Clichy:

Hepatisk encephalopati **OCH** faktor V < 20% om patient < 30 år (eller < 30% om äldre patient).

Tillstånd där levertransplantation är kontraindicerad:

Fulminant bakteriell infektion

Svår kardiovaskulär sjukdom

Extrahepatisk malignitet

Ärftliga sjukdomar med multiorganengagemang, såsom mitokondropati.

**** Encephalopati kan graderas 1-4**, se nedan, där övergång till grad 3 utmärks av somnolens/semistupor.

Table 2. West Haven Criteria for Semiquantative Grading of Mental State

Grade 1	Trivial lack of awareness Euphoria or anxiety Shortened attention span Impaired performance of addition
Grade 2	Lethargy or apathy Minimal disorientation for time or place Subtle personality change Inappropriate behavior Impaired performance of subtraction
Grade 3	Somnolence to semistupor, but responsive to verbal stimuli Confusion Gross disorientation
Grade 4	Coma (unresponsive to verbal or noxious stimuli)

<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/106597607/PDFSTART>

Referenser:

1. Akut leversvikt – vuxna, Internetmedicin, E. Björnsson.
2. Liver protocol King's College, London
3. Bhaduri, Fulminant hepatic failure: pediatric aspects. Seminar Liver Dis, 1996; 16:4: 349-55
4. Kelly, Diseases of the liver and biliary system in children. Blackwell 2004
5. Nazer, Fulminant hepatic failure, Emedicine 2008
<http://emedicine.medscape.com/article/929028-overview>
6. Ferenci et al. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis and quantification. Hepatology 2002; 35: 3; 716-721

Ansvar

Gäller för all personal inom Verksamhet Medicin barn på Drottning Silvias barnsjukhus, Område 1/SU. Ansvar för spridning och implementering har verksamhetschefen som även ansvarar för att rutinen följer gällande författningar/lagar

Uppföljning, utvärdering, revision

Verksamheten följer upp att rutinen följs. Medvetet avsteg från rutinen dokumenteras i Melior om rutinen är kopplad till patient. Övriga orsaker till avsteg från rutinen rapporteras i MedControlPRO.

Dokumentation

Styrande dokument arkiveras i Barium. Redovisande dokument ska hanteras enligt sjukhusets gällande rutiner för arkivering av allmänna handlingar.

Granskare/arbetsgrupp

Marie Krantz, överläkare, Verksamhet Medicin barn, Drottning Silvias barnsjukhus/SU

Robert Saalman, överläkare, Verksamhet Medicin barn, Drottning Silvias barnsjukhus/SU

Information om handlingen

Handlingstyp: Rutin

Gäller för: Verksamhet Medicin barn

Innehållsansvar: Timo Käppi, (timka1), Överläkare

Godkänd av: Joanna Pestalozzi, (joape14), Verksamhetschef

Dokument-ID: SU9774-1570060579-531

Version: 8.0

Giltig från: 2025-01-14

Giltig till: 2027-01-14