

Håndtering av presenterende symptomer ved gallegangsatresi

Maren Tveit Hinna



Prosjektoppgave ved medisinsk fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

2018

Veiledere:

Professor Kristin Bjørnland, overlege ved barnekirurgisk avdeling Oslo universitetssykehus,
Rikshospitalet.

Dr.med. Runar Almaas, overlege ved Barneklubben Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

© Maren Tveit Hinna

2018

Håndtering av presenterende symptomer ved gallegangsatresi

Maren Tveit Hinna

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Abstract

Aim of the study: Early Kasai portoenterostomy (PE) is preferable and can improve the outcome of biliary atresia (BA). This qualitative study aims to get more information about factors that can delay diagnosis.

Methods: A questionnaire was sent to all parents of children diagnosed with BA and treated at Rikshospitalet between 2000 and 2016. The institutional review board approved the study, and informed consent was obtained.

Results: 40/45 (89%) returned the questionnaire. Median age at referral was 58 (0-121) days and 64 (4-145) days for PE. Children of non-Caucasian origin underwent PE at median 73 (13-134) days opposed to 63 (4-112) days in Caucasian children ($p=0.024$). In 25 (63%) babies parents were the first to notice jaundice. Twenty-two (88%) of the parents had to contact health professionals several times before their child was referred to hospital for investigations of jaundice. When healthcare professionals first noticed jaundice, 9/12 (75%) babies were sent for investigations after the first visit. Time to PE was median 32 (4-73) days for those children referred after the first visit and 80 (16-145) days for those children where the parents had to have more than one contact with the primary healthcare system ($p=0.03$).

Conclusion: When healthcare professionals were the first to notice jaundice, the children were referred to hospital faster than if parents were the first to be concerned about jaundice. Parents were often the first to notice jaundice, and many were not taken seriously. Awareness of jaundice and guidelines handling neonatal jaundice in the primary health system is needed.

Forord

Jeg ønsker å takke mine veiledere Kristin Bjørnland og Runar Almaas for god hjelp og støtte under arbeidet med min prosjektoppgave.

Oslo 05.02.18

Maren Tveit Hinna

Innholdsfortegnelse

1	Innledning	8
1.1	Insidens og etiologi.....	8
1.2	Patofysiologi.....	8
1.3	Symptomer og tegn.....	9
1.4	Diagnostikk	9
1.5	Behandling	10
1.5.1	Kasai portoenterostomi (PE)	10
1.5.2	Levertransplantasjon	11
1.6	Komplikasjoner.....	11
1.6.1	Komplikasjoner til PE	11
1.6.2	Kolangitt	12
1.6.3	Portal hypertensjon	12
1.7	Oppfølging	12
2	Mål med studien	14
2.1	Metode.....	14
2.1.1	Statistikk	14
3	Resultater	15
4	Diskusjon.....	17
	Litteraturliste	20
	Vedlegg 1	22

1 Innledning

Ekstrahepatisk gallegangsatresi (GA) er en medfødt sykdom karakterisert av en progressiv, inflammatorisk prosess i intra- og ekstrahepatiske galleganger som fører til fibrose av galletreet. Dette gjør at gallegangene skrumper og blir delvis eller helt tette. GA er en av de vanligste årsakene til alvorlig leversykdom hos spedbarn og den vanligste årsaken til levertransplantasjon hos barn. Tilstanden er dødelig innen tre år hvis den ikke behandles (1).

GA ble tidligere inndelt i en korrigerbar og i en ikke-korrigerbar type. Denne klassifikasjonen er nå erstattet med klassifikasjonen til *Japanese society of pediatric surgeons* som kategoriserer GA i tre typer etter hvor obstruksjonen er lokalisert. Type 1 involverer bare ductus choledochus (kan være cystisk). Type 2 er atresi i ductus hepaticus communis og type 3 involverer hele det ekstrahepatiske systemet. Type 3 er den vanligste (>90 %), mens type 1 og 2 er mindre vanlige (5 % og 2 %). En annen brukt klassifikasjon er en klinisk inndeling i to grupper med henblikk på om det er en ervervet/perinatal type eller føtal/embryonal type. Den perinatale formen (80-90 %) er ikke assosiert med andre anomalier hos barnet. Barnet er typisk ikke født med ikterus, men utvikler ikterus innen de to første månedene. Den embryonale formen er mindre vanlig (10-20 %) og er assosiert med medfødte anomalier, og barna har vanligvis ikterus fra fødselen (2, 3). Anomalier som kan være tilstede er situs inversus, atresi av tarm, anomalier i nyrer eller kardiale anomalier (4). En type embryonal form er BASM (biliary atresia splenic malformation syndrome) der diagnosen GA er stilt histologisk samtidig som det er makroskopiske milt abnormiteter (polyspleni eller aspleni). Det kan også forekomme andre medfødte anomalier som situs inversus, malrotasjon av tarm, manglende vena cava inferior eller andre hjertemisdannelser. BASM er i likhet med alle typer GA mer vanlig blant jenter (5). Det er data som indikerer at barn med BASM har dårligere prognose enn barna med den ervervede formen av gallegangsatresi (4).

1.1 Insidens og etiologi

GA er en sjelden sykdom, med en forekomst i verden på 1:10 000 – 20 000 per levende fødte (4). Den høyeste insidensen finnes i asiatiske land, med for eksempel en forekomst på 1:5000 i Taiwan (6). Det er også høyere forekomst blant jenter med en ratio jenter/gutter på 1,5:1 (1). I Norge blir det født rundt tre barn i året med gallegangsatresi (7). Etiologien er ikke kjent, men det er flere hypoteser, blant annet gen-forandringer og en rekke infeksjøsse agens (3). Årsaken er mest sannsynlig multifaktoriell og involverer arv, miljø og immunologiske faktorer (2, 4)

1.2 Patofysiologi

Ved gallegangsatresi kan både det ekstrahepatiske og det intrahepatiske galletreet affiseres. Det makroskopiske bildet av de ekstrahepatiske delene av galletreet varierer fra å være inflammet og hypertrofisk til bare å være atrofiske rester. Histologien i lever er preget av celle proliferasjon, dannelse av kjempeceller, tilstopping av galleganger og fibrose (8).

1.3 Symptomer og tegn

Prolongert ikterus er første indikasjon på galleokklusjon. Ikterus blant nyfødte er ganske vanlig, og årsaken er oftest ukonjugert hyperbilirubinemi. Årsakene til ukonjugert hyperbilirubinemi kan være en umoden lever, «brystmelk ikterus», infeksjon, hemolyse, hypoglykemi, hypotyreose, medisiner eller defekte enzymer. Ikterus forsvinner vanligvis av seg selv innen 10-14 dager uten behandling. Ved høye nivå av bilirubin, kan lysbehandling eller blodtransfusjon være nødvendig (9, 10). ESPGHAN anbefaler i nye retningslinjer fra 2017 at spedbarn over 14 dagers alder med ikterus skal utredes med blodprøve, der total- og konjugert bilirubin måles. Barn med forhøyet fraksjon av konjugert bilirubin (verdier >1.0 mg/dL eller >17 µmol/L) bør henvises til barneavdeling for videre utredning (11). GA er patologisk hyperbilirubinemi av konjugert bilirubin og er en av de mest vanlige årsakene til ekstrahepatisk kolestase hos 25-40 % av barn i de første levemånedene og bør mistenkes ved prolongert ikterus (1, 11).

Pasienter med GA er vanligvis født til termin med normal fødselsvekt. I starten spiser de oftest godt, men har likevel dårlig vekttoppgang. Dette skyldes blant annet fett-malabsorpsjon. Nedsatt absorpsjon av fett kan også gi mangel på fettløselige vitaminer (vitamin A, D, E og K). Vitamin K-mangel kan gi økt blødningstendens som kan medføre intrakranielle blødninger (6). I tillegg til ikterus kan andre kliniske tegn være hepatosplenomegali, mørk urin og avfarget avføring (4).

1.4 Diagnostikk

Utredningen er et samarbeid mellom primærhelsetjenesten og spesialisthelsetjenesten og starter med en detaljert anamnese og blodprøver. Et synlig gult barn over to uker skal henvises til blodprøve for å måle total- og konjugert bilirubin. Hvis konjugert bilirubin er forhøyet, skal barnet henvises til lokal barneavdeling hvor det tas flere blod- og urin prøver (11). Andre årsaker enn GA må utelukkes, blant annet sepsis, hypofysesvikt (kortisol), og alvorlig metabolsk sykdom (inkl. galaktosemi) Andre viktige differensialdiagnoser til GA er blant annet alfa- 1 antitrypsin mangel, cystisk fibrose og neonatalt hepatitt syndrom (10). I forbindelse med utredning tas en rekke blodprøver inkludert alanine aminotransferase (ALAT), aspartate aminotransferase (ASAT), alkaline fosfatase (ALP), gamma glutamyl transpeptidase (gamma GT), ammoniakk, International Normalized Ratio (INR), gallesyrer, albumin og generelle blodprøver som hemoglobin, kreatinin, urea, tyroideaprøver (TSH, fritt T4), hvite blodlegemer med differensialtelling, og kolesterol (10).

I Norge henvises barna til videre undersøkelser ved Barneklubben ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, som kontaktes og det avtales dato for overføring og scintigrafi. Før overflytting til OUS utfører lokalsykehuset ultralyd lever og galleveier for å utelukke choledochuscyste (10).

Ved Rikshospitalet tas galleveisscintigrafi etter forbehandling med fenobarbital (startet opp ved lokalsykehus) (10). Ved galleveisscintigrafi bruker man technetium isotoper som etter i.v. injeksjon tas opp av hepatocytter og skilles ut i gallen. Hensikten med undersøkelsen er å finne ut om det er overgang av aktivitet fra lever til tarm slik at man kan få utelukket diagnosen GA (3). Forbehandling med fenobarbital brukes for å sikre at sporstoffer tas opp for å forhindre falskt positivt resultat på

grunn av manglende utskillelse (12). Undersøkelsen har høy sensitivitet, men lav spesifisitet (13). Hvis det ikke er utskillelse, kan man ikke utelukke GA, og utredningen fortsetter.

En ny ultralyd utføres, etter 4 timers faste og etter måltid for å se om galleblæren trekker seg sammen (10). Hos barn med GA kan galleblæren være fraværende. Hvis den er tilstede, har den som regel en irregulær form. Det ses også etter «triangular cord sign» (triangulær ekkotetthet som ses over porta bifurkaturen) og arterialisering av lever, som er nyttig, men ikke avgjørende for diagnosen (4). «Triangular cord sign» ble introdusert av Park et al i 1997 (6). Det er ikke enighet om hvor spesifikt det er for diagnosen av GA, da det i en studie fra 2007 ble funnet en sensitivitet på 73 % (14) og i en studie fra 2011 en sensitivitet på 23 % (15).

Hvis galleblæren kan visualiseres, kan PCC (perkutan cholecysto-cholangiografi) forsøkes for å undersøke om det er åpne galleveier (16). Hvis PCC ikke er teknisk mulig på grunn av for liten galleblære/ingen galleblære å stikke i, kan ERCP (endoskopisk retrograd kolangio pancreatikografi) forsøkes. Et problem med ERCP er at det er teknisk vanskelig å utføre hos små barn. Dessuten kan selve skopet og tilført gass under undersøkelsen kreve såpass mye plass i buken og påvirke trykk og dermed hindre venøs retur til hjertet og skape en situasjon som er anesthesiologisk krevende. MRCP (magnetresonans kolangio pancreatikografi) er også noen ganger brukt, men har ikke like god nytteverdi innen GA diagnostikk (4).

Leverbiopsi tas for å undersøke de histologiske forandringene i leveren, for å se om de er forenlig med obstruksjon, og for å skille mellom intra- og ekstrahepatiske årsaker til kolestasen. Det blir i de fleste tilfeller tatt leverbiopsi, men undersøkelsen har en mindre plass i diagnostiseringen av GA i Norge enn i andre land (eks. Storbritannia) der leverbiopsi har større diagnostisk bruk (6).

Hvis diagnosen er usikker etter utført scintigrafi og PCC (eventuelt ERCP), må barnet opereres. I noen sjeldne tilfeller vil man da oppdage at barnet likevel ikke har atresi. Hvis atresi påvises, vil barnet opereres med PE umiddelbart. I sjeldne tilfeller har barnet så langt fremskredet leversykdom at man ikke gjør PE og melder barnet på TX liste.

1.5 Behandling

1.5.1 Kasai portoenterostomi (PE)

Standard behandling for barn med gallegangsatresi er PE (1). Den japanske kirurgen Morio Kasai utviklet i 1950-årene hepatikportoenterostomi for gallegangsatresi (6). Prosedyren revolusjonerte behandlingen, der målet for operasjonen er å gjenopprette galledrenasje fra lever til tynntarm via Roux-en-Y slynge av jejunum fra porta hepatis. Operasjonen gjøres i Norge alltid med en laparotomi. Tekstur av lever og størrelse på lever og milt noteres. Det sjekkes også for andre anomalier (3). Neste steg er å mobilisere leveren og identifisere det ekstrahepatiske galletreet. Diagnosen bekreftes med et kolangiogram hvis det er tvil om diagnosen. Deretter mobiliseres høyre og venstre gren av portvenen og det dissekeres ned til porta hepatis for å frigjøre gallekapillærene (8). Det kritiske punktet er å fjerne alt vev over bifurkaturen av portvenen og alle galleveisrester helt ned mot leverkapselen. En anastomose av en 50 cm Roux-en-Y slynge av jejunum til porta hepatis fullfører operasjonen (3).

PE er ikke kurativ behandling, men palliativ. Ved de beste sentrene i verden er det rapportert at opp mot 60 % av pasientene med utført PE oppnår galledrenasje og normalisering av bilirubin innen 6 måneder (17). For å kunne sammenligne resultater mellom flere land er det viktig å ha felles mål på utfall av behandling. Det er særlig tre mål etter PE som er essensielle. Det første er median alder ved PE, som forteller om hvor effektivt det primære helsevesenet er til å oppdage GA og henvise til utredning. Det andre målet er prosentandelen barn som får tilfredsstillende galledrenasje («clearance of jaundice») etter PE. Det tredje er nativ lever overlevelse etter 5 og 10 år (6). I en studie fra England og Wales (2011) var median alder ved PE 54 (7-209) dager, med normalisering av bilirubin hos 55 % av barna og en 5-års native lever overlevelse på 46 % i perioden 1999-2009 (18). Resultater fra en studie i Norge (2017) viste at PE ble utført ved median 63 (4-145) dager og 53% av barna fikk normalisering av bilirubin. Fem-års nativ lever overlevelse var 40% (16). En dansk studie fra 2011 presenterte median alder ved PE på 59 (1-192) dager, normalisering av bilirubin hos 53% og 5 og 10 års native lever overlevelse på 44 og 37% (19).

1.5.2 Levertransplantasjon

Levertransplantasjon er primær behandling hvis leveren er for skadet ved diagnosetidspunktet. Hos barn hvor PE er utført, men ikke fører frem, vil levertransplantasjon også gjøres. Indikasjoner for levertransplantasjon er manglende galledrenasje med persisterende kolestase, vekstretardasjon, kronisk leversvikt med komplikasjoner som portal hypertensjon, ascites og leverencefalopati (4).

I Norge er det relativt sett god tilgang på organer fra avdøde donorer, og de fleste blir transplantert med organ fra nekrodonor. Behandling av barn med behov for organtransplantasjon er ikke lik den for voksne. Det kreves en annen operasjonsteknikk. Det er ofte en del-lever transplantasjon på grunn av at donorlever oftest er fra voksne, og segment II-III er oftest benyttet. GA er den største gruppen av barn som levertransplanteres (40 %). Resultatene hos barna som blir levertransplantert for GA i Norge, er gode med en 5 års overlevelse på 92 %. Siden levertransplantasjonsprogrammet startet i Norge i 1984, har økende erfaring, forbedring og utvikling av teknikker innen kirurgi og anestesi ført til høyere overlevelse av de barna som ikke har effekt av PE (20).

1.6 Komplikasjoner

1.6.1 Komplikasjoner til PE

Den vanligste komplikasjonen er at galledrenasje ikke oppnås og at barnet forblir ikterisk og får økende leversvikt (21). Det er ikke anbefalt å operere på nytt hvis det ikke er spesielle forhold som tilsier det, men vurdere levertransplantasjon. Det er lite sannsynlig at en revisjon av anastomosen vil virke når den første ikke gjorde det (4). Man kan eventuelt vurdere reoperasjon hvis man initialt oppnådde god galledrenasje, og den raskt opphører. Andre komplikasjoner som kan oppstå er som ved annen kirurgi og narkose; blødning, infeksjon, og luftveisproblemer, men det er relativt sjeldent. Lekkasje i anastomosen kan oppstå, men er svært sjelden (22).

1.6.2 Kolangitt

Kolangitt er en relativt vanlig komplikasjon hos pasienter etter PE, og 40-90 % får en eller flere bakterielle kolangitter, de fleste innen to år postoperativt. E. coli er den bakterien som oftest forårsaker kolangitt. Klinisk får barna feber, forverring av ikterus og økte nivåer av CRP, bilirubin og aminotransferaser. Behandling med antibiotika etter resistensundersøkelse er effektiv.

Antibiotikaprofylakse gitt i noen måneder for å forhindre kolangitt etter PE er vanlig (1, 4). Hvorfor kolangitt er en så hyppig komplikasjon er ikke helt klart, men det kan være direkte infeksjon fra tarm via anastomosen, infeksjon via vena porta eller via lymfeknuter. Grunnen til at de fleste kolangitter kommer tidlig postoperativt er at galledrenasje ikke er maksimal det første postoperative året (3).

1.6.3 Portal hypertensjon

Den kroniske inflammasjonen i leveren til barn med GA kan føre til biliær cirrhose, som kan gi portal hypertensjon med utvikling av varicer og ascites (4). Varicene kan forekomme i øsofagus, magesekken, i Roux-slyngen og i rektum. Behandling er sklerosering eller strikkligatur hvis leverfunksjon er god. Ved dårlig leverfunksjon må levertransplantasjon vurderes (8). Det kan tyde på at GA er en progressiv prosess som involvere både lever og galleveier. Det er vist at de fleste har forhøyet portalt venøst trykk ved diagnosetidspunkt og at 70 % av barna etter en vellykket Kasai har økende fibrose og dårligere leverfunksjon som kan gi portal hypertensjon med eller uten varicer. (1).

1.7 Oppfølging

Effekt av ulik adjuvant terapi for GA er omstridt (23). Kortikosteroider har lenge blitt gitt, men har usikker effekt. Kortikosteroider kan redusere den inflammatoriske responsen, og kan øke konsentrasjonen av gallesalter og sekresjon av galle (6). En metaanalyse fra 2016 fant en signifikant forskjell ved bruk av høydose kortikosteroider på galledrenasje (normalisering av bilirubin) ved 6 måneder etter PE (OR 1.59, 95 % CI 1.03-2.45, p=0.04). Det ble oftest gitt Prednisolon i doser på 4-5 mg/kg/ dag i starten. Det er særlig vist effekt av kortikosteroider ved operasjon <70 dagers alder (23).

I Norge har barn operert for GA siden 2005 fått kortikosteroider i seks uker i avtrappende dose (Prednisolon 2 mg/kg x 2 per dag i 2 uker, deretter i nedtrappende doser i 4 uker). Barna har også fått kolangitt profylakse i tre måneder med trimetoprim- sulfa og ursodeoksykolsyre (URSO) i minst 1 år (16).

Underernæring er et vanlig problem ved GA. På grunn av metabolske forandringer, malabsorpsjon på grunn av kolestase, kronisk inflammasjon og manglende galleblære trenger spedbarna omtrent 50 % mer kalorier enn friske barn. Proteinbehovet er 3-4 g/kg/dag hos spedbarn og 2-3 g/kg/dag hos barn (4). Hos barn med GA er ofte fordøyelsen og absorpsjonen av langkjedete triglyserider og fettløselige vitaminer fra kosten dårlig på grunn av redusert tilførsel av galle til tarmen. Tilskudd av de fettløselige vitaminene A, D, E og K og morsmelkerstatning som inneholder en høy andel MCT fett (triglyserider med medium kjede lengde) er sentralt i oppfølgingen. MCT krever ikke emulgering med gallesyrer i tynntarmen, men tas direkte opp i portakretsløpet (1). Ursodeoksykolsyre (URSO) gis som

standard tillegg ved gallegangsatresi, i doser fra 15-30 mg/kg/dag for å skifte balansen av gallesyrer til hydrofil form (4).

Ved lokalsykehuset har barnet oftest ukentlige kontroller klinisk, biokjemisk med blodprøver og kontroll av vekt og vekstkurver. Det er tett kommunikasjon mellom lokalsykehuset og Barneklubnikken ved Rikshospitalet. Første kontroll ved Barneklubnikken med barnehepatolog er tre måneder postoperativt, eventuelt før ved behov. Hvis bilirubin har normalisert seg ved denne kontrollen, følges barnet videre opp lokalt, og med ny kontroll ved Barneklubnikken etter et år, men dette tilpasses individuelt. Barna går jevnlig til kontroll ved Barneklubnikken med lokal oppfølging mellom disse kontrollene frem til 18 –års alder. Videre oppfølging er da med gastroenterolog ved lokalsykehuset (7). Vaksinerings avtales med barneavdeling OUS og er avhengig av forløpet.

2 Mål med studien

Målet med studien er å belyse diagnoseprosessen av GA i Norge og analysere resultater av behandling med spesielt fokus på diagnostikk, alder ved diagnose, om det var foreldre eller helsepersonell som først reagerte på barnets gulfarge, om det måtte tas opp flere ganger med flere typer helsepersonell og hvilke tiltak som ble igangsatt ved henvendelse fra bekymrede foreldre.

2.1 Metode

Dette er en kvalitativ undersøkelse der spørreskjema (vedlegg 1) ble sendt ut til foreldre som har barn født i Norge mellom januar 2000 og desember 2016 med diagnosen GA og der barna har fått behandling i Norge. Vi har ekskludert pasienter som har kommet som flyktninger og fått diagnosen GA i utlandet, samt utenlandske barn med GA som har fått levertransplantasjon i Norge. Studien er utført med godkjenning fra personvernombudet. Pasientene er identifisert ved hjelp av dataregistre av pasienter som har vært innlagt for GA i perioden 2000 til 2016 ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet. Informert samtykke er innhentet fra foresatte til samtlige pasienter som er med i studien. Data er hentet fra pasientenes journaler i det aktuelle tidsrommet samt svar fra en spørreundersøkelse (vedlegg 1) sendt ut til pasientenes foresatte. Det er grunnet ikke-digitaliserte journaler mangelfulle data for tid til innleggelse og over misdannelser for noen barn født i perioden 2000-02.

2.1.1 Statistikk

Numeriske data er presentert som median (min-maks) og kategoriske data som prosentandeler. For å sammenligne kontinuerlige variabler er Mann-Whitney U-test benyttet og for kategoriske data er Chi-square test benyttet. P-verdi er ansett som statistisk signifikant når den er under 5 %. Alle analyser er utført ved bruk av IBM SPSS Statistics for Windows, versjon 24.0. Armonk, NY: IBM Corp. Utgitt 2016.

3 Resultater

Førtifem pasienter med diagnosen GA født i perioden 2000-16 ble identifisert. Foresatte til 40 (89 %) av pasientene returnerte spørreskjemaet. I dag lever 39 (98 %) av de barna som ble inkludert i undersøkelsen. Tjuesyv (68 %) var jenter. Ti (25 %) barn var non- kaukasisk hvite. Elleve (28%) av barna hadde andre misdannelser (tabell 1). Medianalder ved innleggelse for utredning av konjugert hyperbilirubinemi var 58 (0- 121) dager. Trettiseks (90 %) av barna ble operert med PE, to (5%) barn fikk hepaticojejunostomi og to (5 %) barn primær lever transplantasjon. Medianalder ved PE var 64 (4-145) dager. For videre statistikk i resultater inkluderer PE både kasai portoenterostomi og hepaticojejunostomi.

Tabell 1 Oversikt over misdannelser hos barn med GA. Noen barn har flere misdannelser.

	N
Ingen andre misdannelser	24
BASM (biliary atresia splenic malformation syndrome)	6
Hjertemisdannelser	5
Aicardi syndrom	1
Ileumatresi	1

Alle foreldre husket hvor gammelt barnet var da det ble reagert på barnets gulfarge. Barna var da median 1 uke (0-10). Hos 63 % (25) var det foreldrene som først reagerte på at barnet hadde en gulere farge enn vanlig. Når foreldrene først reagerte på ikterus, ble kun tre (12%) barn utredet umiddelbart. De resterende 22 (88%) foreldrene måtte henvende seg til helsestasjon (helsesøster, helsestasjonslege), fastlege eller annet helsepersonell ved sykehus flere ganger før det ble startet utredning (tabell 2).

For de 12 (30 %) barna hvor helsepersonell først bemerket ikterus, ble 9 (75 %) henvist til utredning med en gang. Hos tre (25 %) barn valgte helsepersonell å se an ikterus fordi de trodde det var vanlig spedbarnsikterus, og disse barna var til flere konsultasjoner før utredning ble satt i gang (tabell 2). Hos tre (8%) barn var det usikkert om det var helsepersonell eller foreldrene som først oppdaget ikterus.

Medianalder for PE, uansett om det var foreldre eller helsepersonell som oppdaget ikterus først, var 32 (4-73) dager for barna som ble utredet med en gang ikterus ble notert mot 80 (16-145) dager der utredning først ble startet etter flere henvendelser (p = 0.03).

Tabell 2 Oversikt over type helsepersonell som foreldre har henvendt seg til angående barnets gulfarge. Noen har vært i kontakt med flere.

	N
Helsesøster	19
Helsestasjonslege	16
Sykehuspersonell	11
Fastlege	10

Flere foreldre som opplevde at helsepersonell ikke utredet barnet når de bemerket ikterus, hadde skrevet kommentarer i skjemaet. Eksempel på slike kommentarer var «fikk beskjed om å ikke være en hysterisk mor». Noen mødre hadde selv tatt direkte kontakt med sykehus eller egen fastlege for videre prøver og undersøkelser da de ikke ble trodd av helsestasjon. Et sykehus startet ikke utredning av et to ukers gammelt ikterisk barn og sa at gulfargen ville forsvinne. Av andre kommentarer var det et tilfelle hvor helsesøster reagerte på gulfargen, men der lege ikke synes det var nødvendig med blodprøver. Helsesøster rekvirerte likevel prøver.

Tjueto (55%) av barna var foreldrenes første barn, mens 17 (43 %) var foreldrenes andre, tredje eller fjerde barn. Medianalder ved PE for de førstefødte var 63 (4-102) dager mot 65 (14-145) dager i den andre gruppen. Hos tre barn er paritet hos mor ukjent.

GA ble mistenkt på prenatal ultralyd i uke 17-19 hos to (5 %) barn. Disse fikk utført PE henholdsvis 16 og 23 dager gamle. Helsepersonell på sykehus (føde/barsel og nyfødt intensiv avdeling) reagerte på barnets gulfarge og startet utredning hos 5 barn (12 %) og median alder ved PE for disse barna var 28 (4-73) dager. Hos to (5 %) barn ble gulfargen reagert på av jordmor på hjemmebesøk, de fikk utført PE ved henholdsvis 42 og 32 dager.

Barn som er kaukasiske hvite ble utredet ved median 58 (0-107) dager mot 70 (2-121) dager hos de non-kaukasiske hvite ($p = 0.046$). Tid til PE er median 63 (4-112) dager hos de kaukasiske hvite barna i motsetning til 73 (13-145) dager hos de non-kaukasiske hvite barna ($p = 0.024$).

Barna som ble behandlet i første del av perioden, 2000-08 (48 %) ble operert med PE median 67 (14-112) dager mot 58 (12-103) dager i den andre perioden fra 2009-16 (52 %). Andel foreldre som måtte henvende seg flere ganger til helsepersonell før det ble startet utredning er 58 % i perioden 2000-08 mot 52 % mellom 2009-16. Helsepersonell var først til å bemerke ikterus i 26 % i periode 1 mot 33 % i periode 2.

4 Diskusjon

GA er en sjelden sykdom og sen diagnose er et vanlig problem (24). Det er i flere studier funnet at tidlig PE er en viktig prognostisk faktor, og flere studier har studert faktorer som fører til sen diagnose og utredning (25-27). Median alder ved utredning av GA var 58 dager i vår studie. Det er noe bedre enn fra Malaysia (62 dager), men noe dårligere enn i Canada (55 dager) og India (49 dager) (24-26). Malaysia og India er land som ikke er sammenlignbare med Norge, men det er få studier som har sett på alder ved utredning. Det er mer vanlig å oppgi alder ved PE i artikler om utfall av GA. Vår alder for PE var på 64 dager og lik den fra de nordiske landene (Finland, Sverige, Danmark og Norge) samlet (64 dager) (28) og Canada (65 dager)(24). Ser en på resultater fra Danmark var alder ved PE 59 dager over en 34 års periode, men 63 dager i perioden 1996-2010 som er sammenlignbar med vår periode og resultater(19). Resultater fra England og Wales og Frankrike er noe bedre enn våre resultater med PE ved henholdsvis 54 og 57 dager (18, 27). De nordiske landene, England, Wales, Frankrike og Canada er land som ligner Norge, og det viser at resultater fra Norge kan måle seg med mange av landene i Europa, men at det fortsatt er mulighet til forbedning.

Vi fant ingen forskjell i alder ved utredning eller PE hos førstefødte eller barn som hadde eldre søsken. Det er ikke funnet andre studier som har studert dette. Det var både førstegangsmødre og flergangsmødre som fikk beskjed om ikke å være hysterisk mor, og det tyder på at helsepersonell ikke tar mer hensyn til mors erfaring vedrørende henvisning av ikteriske barn.

I Norge var det oftest foreldrene som først bemerket ikterus. Det samsvarer med tall fra en studie om neonatal kolestase fra India (2017) der det hos 75 % av barna med GA var foreldrene som først bemerket ikterus (26).

Når foreldre først bemerket ikterus ble kun 12 % av barna sendt til utredning etter første henvendelse til helsepersonell. Resten av foreldre måtte henvende seg flere ganger til ulikt helsepersonell før det ble satt i gang videre undersøkelser og henvisning til sykehus. Det er når helsepersonell selv først bemerket ikterus at flest barn blir sendt til utredning etter første kontakt i vår studie. I Frankrike ble det funnet lignende resultater ved en studie fra 2001 som omhandlet 21 barn (27). Der ble 38 % av barna med GA ikke fulgt opp med blodprøver etter første møte med helsevesenet på grunn av bekymring om kolestase. Femtito prosent av barna med tegn på kolestase ble henvist til sykehus mer enn 7 dager senere og feil diagnose først ble registret hos 33 % av barna (artikkelen er skrevet på fransk og data er hentet fra det engelske abstraktet) (27). I en studie fra Malaysia fra 2008 ble diagnose hos 43 % av barna med kolestase forsinket eller at upassende tiltak ble satt i gang. Det er ikke en studie som lett kan sammenlignes med vår da de har sett på forsinkelse ved henvisning av neonatal kolestase og ikke bare GA, selv om hoveddelen av barna har GA (20/65). Av alle inkluderte er det 26 % der foreldrene fikk gjentagende beskjeder om at gulfargen ville forsvinne. Sykehuspersonell tok ikke tak i problemet for 11 % av barna. Et annet aspekt som gjør det vanskelig å sammenligne norske data med denne studien, er at i Malaysia står tradisjonell medisin sterkt. Åtte prosent av foreldrene hadde nektet helsepersonell videre undersøkelser av barnet sitt (25). I India var primærhelsetjenesten første kontakt for 35/64 barn (26). Hos 17 % av barna fikk foreldrene gjentatte beskjeder om at ikterus ville forsvinne, og legen ventet med henvisning. Fem (14%) barn fikk forskrevet urtemedisin (Liv 52®) (26).

Nesten 3/4 av foreldrene i vår studie måtte henvende seg gjentatte ganger til ulikt helsepersonell før det ble utført blodprøver og utredning på sykehus (uavhengig om det var foreldre eller helsepersonell som først oppdaget gulfargen). Medianalder til PE i gruppen med foreldre som måtte henvende seg flere ganger var betydelig lenger enn for de barna som ble utredet etter første gangs henvendelse. Det er ikke funnet studier som har tallmateriale som kan sammenlignes, men det er en trend at det både i Frankrike, India og Malaysia er en tendens til å bagatellisere ikterus når foreldrene uttrykker bekymring (25-27). Generelt er ikterus vanlig hos nyfødte, og forsvinner som oftest uten behandling i løpet av 10-14 dager, men det er av den ukonjugerte typen.

I generell veileder i pediatri fra helsebiblioteket er det et eget kapittel (5.24) for prolongert ikterus med retningslinjer for diagnostikk og utredning av gult spedbarn over 14 dager. Spesifikt står det at det skal tas blodprøve for konjugert og total bilirubin av et spedbarn eldre enn 14 dager med ikterus, ikke «se det an». I vår studie var det overvekt at foreldre som ved bekymring for sitt barn fikk beskjed om å se det an selv om barnet var over 2 uker. Dette kan tyde på at oppmerksomheten for prolongert ikterus er lav, siden ikterus av ukonjugert type er så vanlig og går over. Foreldre vet ofte ikke at spedbarn skal ha vannklar urin og det blir ofte ikke nevnt til helsestasjon eller lege (4, 7).

Det er flere elementer som har en nøkkelrolle i diagnostiseringen av GA. Blant annet at avføringens farge kan variere i nyanse (fra hvit til beige/lys gul) og allmenntilstanden til barnet er ofte god i starten. Om barnet har en lys eller mørk hudfarge kan spille inn ved oppdagelse av ikterus, da det kan være vanskeligere å oppdage ikterus ved mørk hudfarge. I Norge som i mange andre vestlige land (eks. Storbritannia) er det ikke nasjonal screening av nyfødte for GA (29). Oppdagelse av GA er avhengig av primærhelsevesenets evne til å oppdage gulfarge hos barnet ved prolongert ikterus. Det kan være vanskeligere å oppdage ikterus hos non-kaukasisk hvite, og det er i vår studie 25 % av barna som var non-kaukasisk hvite. Våre funn er i samsvar med en britisk undersøkelse fra 2011 hvor non-kaukasisk hvite ble henvist ved median 52 dager mot 47 dager hos kaukasisk hvite ($p=0,02$) (29). I vår studie var tid til innleggelse median 58 dager hos kaukasisk hvite mot 70 dager hos de non-kaukasisk hvite ($p = 0.046$). Storbritannia har bedre resultater for tid til innleggelse både for de kaukasisk hvite og de non-kaukasisk hvite og en større andel non-kaukasisk hvite, men det er likevel en trend at det tar lengre tid for de non-kaukasisk hvite å bli diagnostisert. I Storbritannia er alle barn henvist etter 100 dager i den non-kaukasisk hvite gruppen (29). I Norge er de barna som er henvist etter 100 dager, både kaukasisk hvite og non-kaukasisk hvite. I India bemerket foreldrene ikterus median 35 dager etter fødsel mye grunnet mørk hudfarge, mens det i Norge var barna median 1 (0-10) uke etter fødsel da ikterus ble bemerket, det tok likevel kortere tid før barn med GA ble henvist til sykehus (49 dager) enn barna i Norge.

Et land som har innført screening for GA ved hjelp av farge på avføringen er Taiwan. De fant i perioden 1996-2008 en forbedring i tid til første henvisning fra 47 til 43 dager og en nedgang i andelen sene henvisninger/diagnoser fra 9,5 % til 4,9 % med en medianalder på utført Kasai på 51 til 48 dager etter innføring av screening programmet (30).

Tallmaterialet i denne studien er relativt lite da GA er en sjelden sykdom, og Norge er et land med få innbyggere. I noen grad oppveies det at man har total oversikt over forekomsten av sykdommen, at alle behandles på et senter og at oppslutningen om undersøkelsen er svært høy.

Konklusjon

Det er flest foreldre som først bemerker ikterus, men mange foreldrene blir ikke trodd av helsepersonell og må henvende seg flere ganger før barnet deres blir sendt til utredning.

Helsepersonell er raskere til å utrede hvis de selv har bemerket ikterus. Mange foreldre til barn med GA har følt at de har hatt en kamp med helsevesenet for å få utredet barnet sitt.

Tiltak for å bedre helsepersonells kjennskap til retningslinjene for håndtering og utredning av ikterus av bør iverksettes.

Litteraturliste

1. Hsu HY, Chang MH. Biliary Atresia. 2014. In: Diseases of the Liver in Children [Internet]. New York: Springer New York; [pp 257-67].
2. Minneci PC, Flake AW. Biliary Atresia. 2011 28.11.16. In: Fundamentals of Pediatric Surgery [Internet]. New York: Springer [pp 567-74].
3. Surgery of the liver, bile ducts and the pancreas in children. Second ed. London: Arnold; 2002. 572 p.
4. Erlichman J, Loomes KM. Biliary Atresia [Database]. Waltham, MA: UpToDate, Inc; 2018 [updated 22. november 2017. Available from: https://www.uptodate.com/contents/biliary-atresia?source=search_result&search=biliary%20atresia&selectedTitle=1~50.
5. Davenport M, Tizzard SA, Underhill J, Mieli-Vergani G, Portmann B, Hadzic N. The biliary atresia splenic malformation syndrome: a 28-year single-center retrospective study. *J Pediatr*. 2006;149(3):393-400.
6. Davenport M. Biliary atresia: clinical aspects. *Semin Pediatr Surg*. 2012;21(3):175-84.
7. Gallegangsatsesi [nettdokument]. Oslo: Oslo universitetssykehus; 2017 [updated 13 juli 2017. Available from: <http://www.sjeldnediagnoser.no/?k=sjeldnediagnoser/Gallegangsatsesi&aid=8673>.
8. Sinha CK, Davenport M. Biliary atresia. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2008;13(2):49-56.
9. Newborn jaundice [nettdokument]. England: nhs.no; 2017 [updated 13. oktober 2015. Available from: <http://www.nhs.uk/Conditions/Jaundice-newborn/Pages/Introduction.aspx>.
10. 5.24 Gult spedbarn eldre enn 14 dager (prolongert ikterus) [Nettdokument]. Oslo: Helsebiblioteket.no; 2017 [updated 2010. Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/mage-tarm-lever-ern%C3%A6ring/gult-spedbarn-eldre>.
11. Fawaz LR, Baumann AU, Ekong PU, Fischler LB, Hadzic JN, Mack JC, et al. 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;64(1).
12. 1.8 Nukleærmedisinske undersøkelser [nettdokument]. Oslo: helsebiblioteket.no; 2018 [updated 2010. Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/medisinske-prosedyrer/1.8-nukle%C3%A6rmedisinske>.
13. Kianifar HR, Tehranian S, Shojaei P, Adinehpour Z, Sadeghi R, Kakhki VRD, et al. Accuracy of hepatobiliary scintigraphy for differentiation of neonatal hepatitis from biliary atresia: systematic review and meta-analysis of the literature. *Pediatr Radiol*. 2013;43(8):905-19.
14. Humphrey TM, Stringer MD. Biliary Atresia: US Diagnosis. *Radiology*. 2007;244(3):845-51.
15. Mittal V, Saxena AK, Sodhi KS, Thapa BR, Rao KLN, Das A, et al. Role of Abdominal Sonography in the Preoperative Diagnosis of Extrahepatic Biliary Atresia in Infants Younger Than 90 Days. *American Journal of Roentgenology*. 2011;196(4):W438-W45.
16. Bjornland K, Hinna MT, Aksnes G, Stensrud KJ, Ertresvåg K, Bjørnstad-Østensen A, et al. Outcome for biliary atresia patients treated at a low-volume centre. *Scand J Gastroenterol*. Under publisering 2018.
17. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet*. 2009;374(9702):1704-13.
18. Davenport M, Ong E, Sharif K, Alizai N, McClean P, Hadzic N, et al. Biliary atresia in England and Wales: results of centralization and new benchmark. *J Pediatr Surg*. 2011;46(9):1689-94.
19. Kvist N, Davenport M. Thirty-four years' experience with biliary atresia in Denmark: a single center study. *Eur J Pediatr Surg*. 2011;21(4):224-8.
20. Nyre og levertransplantasjon hos barn [nettdokument]. Oslo: kirurgen.no; 2018 [updated 2012. Available from: <http://kirurgen.no/fagstoff/transplantasjon/nyre-og-levertransplantasjon-hos-barn/>.

21. Davenport M. Biliary Atresia. 2009 28.11.16. In: Pediatric Surgery [Internet]. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; [pp 537-43].
22. Gallegangsatresi - operasjon [nettdokument]. Oslo: Oslo universitetssykehus; 2018 [updated 17 november 2017. Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/gallegangsatresi-operasjon>.
23. Davenport M. Adjuvant therapy in biliary atresia: hopelessly optimistic or potential for change? *Pediatr Surg Int*. 2017;33(12):1263-73.
24. Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, Martin SR, Alvarez F, Smith L, et al. Biliary atresia: the Canadian experience. *J Pediatr*. 2007;151(6):659-65, 65.e1.
25. Lee WS. Pre-admission consultation and late referral in infants with neonatal cholestasis. *J Paediatr Child Health*. 2008;44(1-2):57-61.
26. Mathiyazhagan G, Jagadisan B. Referral Patterns and Factors Influencing Age at Admission of Infants with Cholestasis in India. *Indian J Pediatr*. 2017;84(8):591-6.
27. Champion A, Guimber D, Michaud L, Bonneville M, Turck D, Gottrand F. [Analysis of delay in diagnosis of extrahepatic biliary atresia]. *Arch Pediatr*. 2001;8(5):493-8.
28. Pakarinen MP, Johansen LS, Svensson JF, Bjornland K, Gatzinsky V, Stenstrom P, et al. Outcomes of biliary atresia in the Nordic countries - a multicenter study of 158 patients during 2005-2016. *J Pediatr Surg*. 2017.
29. Martin LR, Davenport M, Dhawan A. Skin colour: a barrier to early referral of infants with biliary atresia in the UK. *Arch Dis Child*. 2012;97(12):1102-3.
30. Tseng JJ, Lai MS, Lin MC, Fu YC. Stool color card screening for biliary atresia. *Pediatrics*. 2011;128(5):e1209-15.

Vedlegg 1

SPØRRESKJEMA

Kan du huske hvor gammelt barnet var da enten du eller helsepersonell reagerte på barnets gule hudfarge?

NEI ____ JA ____, barnet var ca ____ uker

Var det du/dere foreldre eller helsepersonell som første gang bemerket at barnet hadde gulere hudfarge enn vanlig? Foreldre ____ Helsepersonell ____

Hvis det var du/dere som først reagerte på barnets hudfarge, ble dette nevnt flere ganger før helsepersonell undersøkte hvorfor barnet hadde gul hudfarge? JA ____ NEI ____

Hvis det var du/dere som først reagerte på barnets gule hudfarge, hvem tok du/dere det opp med (kan ha flere kryss)?

Helsesøster ____

Fastlege _____

Helsestasjonslege ____

Annet helsepersonell _____

Etter at du hadde tatt opp at barnet var gulere enn du syntes var vanlig, hva skjedde?

Barnet ble henvist til utredning på sykehus ____

Det ble tatt blodprøve hos fastlege / helsestasjon ____

Det ble ikke gjort noe spesielt ____

Man skulle se an om gulfargen forsvant ____

Eventuelle kommentarer du vil formidle:

Hvis det er noe i svarene dine/deres som er uklart, kan vi eventuelt kontakte dere per telefon og i så fall på hvilket telefon nummer _____

Til slutt vi vi gjerne spørre om du/dere synes det var greit å bli kontaktet av oss på denne måten?

JA _____ NEI _____ VET IKKE _____

Ville du/dere foretrukke om vi hadde kontaktet dere per telefon etter at dere hadde fått og returnert samtykkeskjema, slik at vi hadde spurt dere muntlig? JA _____ NEI _____ VET IKKE _____

Ville du helst sluppet å få forespørsel om å delta i en slik studie? JA ___ NEI ___ VET IKKE _____

Ønsker du at vi sender en tilbakemelding om sammendrag av resultater fra studien? JA ___ NEI _____

Takk for at du tok deg tid