



# Akutes Leberversagen im Neugeborenenalter

16. Heiner-Brunner-Seminar  
08.-10. November 2017 in Bonn  
[Simone.Kathemann@uk-essen.de](mailto:Simone.Kathemann@uk-essen.de)

**Kein Interessenkonflikt**



# Akutes Leberversagen im Kindesalter

Das **Akute Leberversagen (ALV)** im Kindesalter ist ein rasch fortschreitendes, potentiell fatales klinisches Syndrom in zuvor gesunden Kindern mit:

- Biochemischer Evidenz eines Leberzellschadens
- Koagulopathie, nicht durch Vitamin K korrigierbar

INR  $\geq$  1.5 mit hepatischer Enzephalopathie

oder

INR  $\geq$  2.0 unabhängig vom Vorhandensein einer hepatischen Enzephalopathie



# Neonatales Leberversagen



# Neonatales Leberversagen

Das **Akute Leberversagen (ALV)** im Kindesalter ist ein rasch fortschreitendes, potentiell fatales klinisches Syndrom in zuvor gesunden Kindern mit:

- Biochemischer Evidenz eines Leberzellschadens
- Koagulopathie, nicht durch Vitamin K korrigierbar

INR  $\geq 2.0$  unabhängig vom Vorhandensein einer hepatischen Enzephalopathie

→ Enzephalopathie bei Neonaten nicht zu beurteilen



# Neonatales Leberversagen

Das **Akute Leberversagen (ALV)** im Kindesalter ist ein rasch fortschreitendes, potentiell fatales klinisches Syndrom in zuvor gesunden Kindern mit:

- (Biochemischer Evidenz eines Leberzellschadens)
- Koagulopathie, nicht durch Vitamin K korrigierbar

INR  $\geq$  2.0 unabhängig vom Vorhandensein einer hepatischen Enzephalopathie

→ Enzephalopathie bei Neonaten nicht zu beurteilen



# Neonatales Leberversagen

Das **Neonatale Leberversagen (NLV)** tritt innerhalb der ersten 28 Lebenstage auf und hat eine **hohe Mortalität**

Die **Ätiologie** des NLV unterscheiden sich signifikant vom ALV des älteren Kindes oder des Erwachsenen

Ebenso finden sich **regionale Unterschiede** in Bezug auf die Ätiologie:

- Mehr Stoffwechselerkrankungen bei Konsanguinität
- Geg. regional gehäufte Infektionserkrankungen



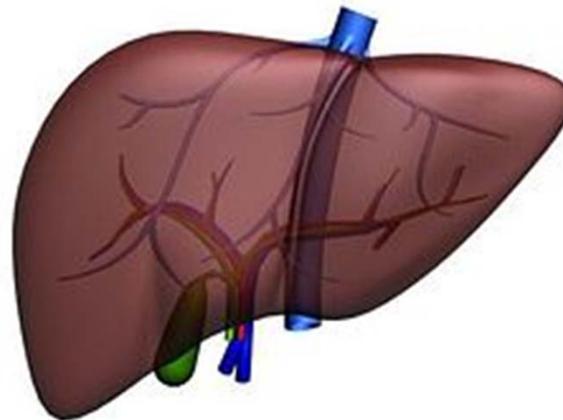
# DD Neonatales Leberversagen

Ischämie

Galaktosämie

Tyrosinämie Typ 1

(HSV-) Infektion



Neonatale Hämochromatose

Hämophagozytische  
Lymphangiohistiozytose

Akute Pfortaderthrombose



# Anamnese neonatales Leberversagen

Sind die Eltern konsanguin?

Gab es unklare frühe Todesfälle oder Aborte bei Geschwistern?

Gab es Auffälligkeiten bei Schwangerschaft oder Geburt?

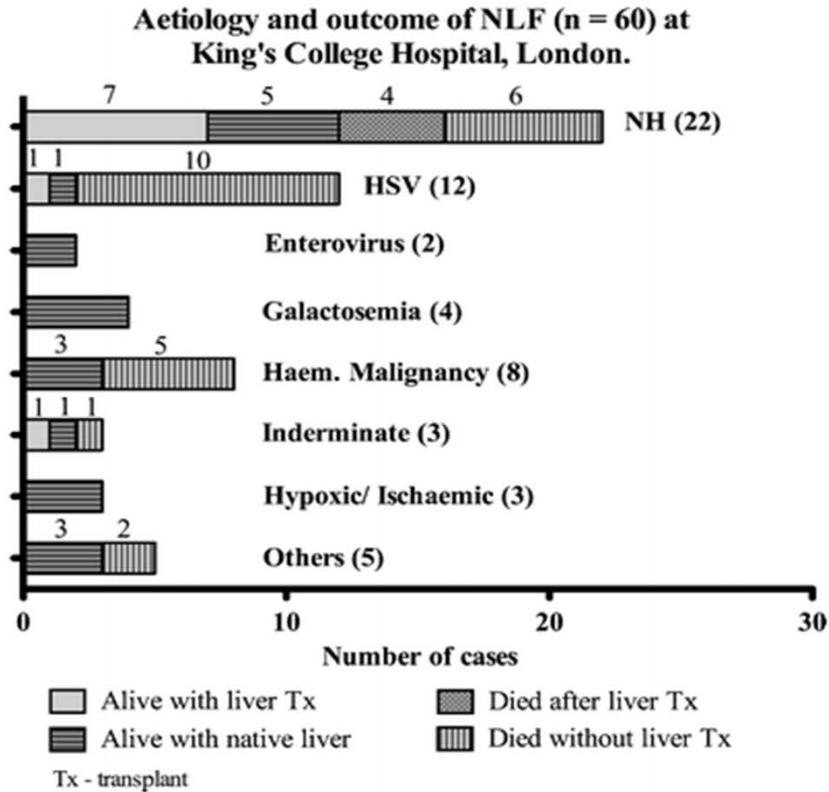
Wie war die bisherige Entwicklung?

Gibt es Hinweise für eine Infektion in Eigen-, Familien- und Umgebungsanamnese?

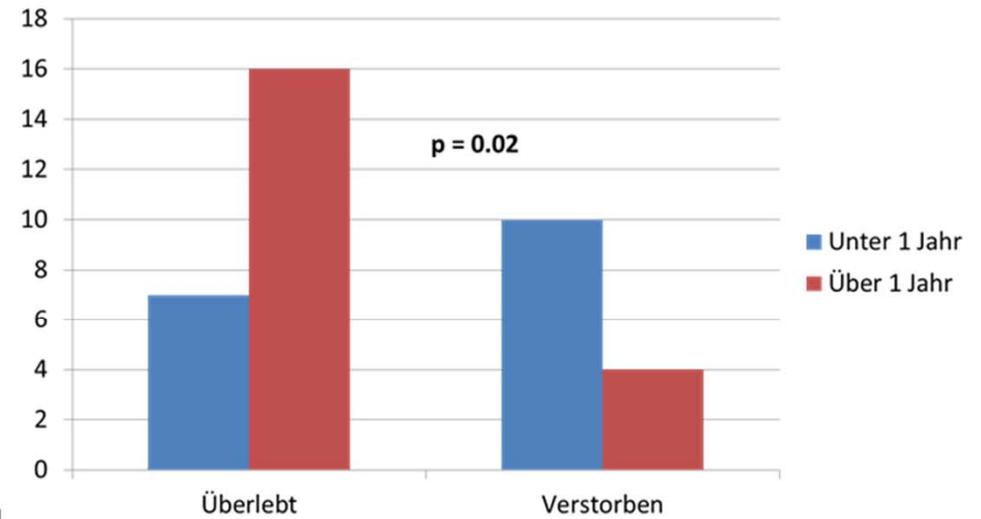
Besteht die Möglichkeit der Intoxikation?



# Neonatales Leberversagen



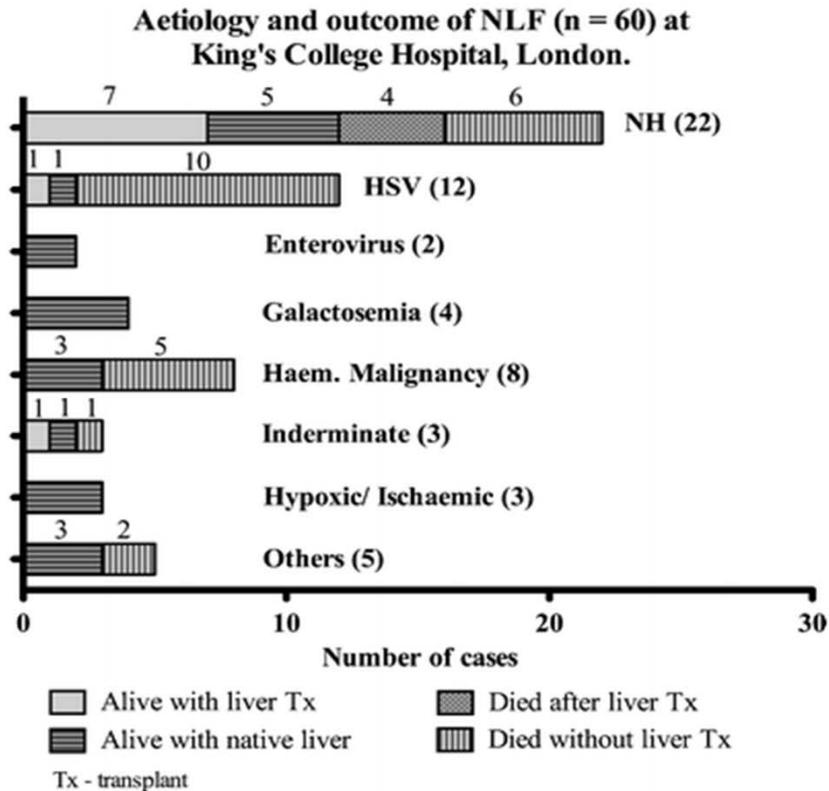
## ALV im Kindesalter n=37 (2009-2014)



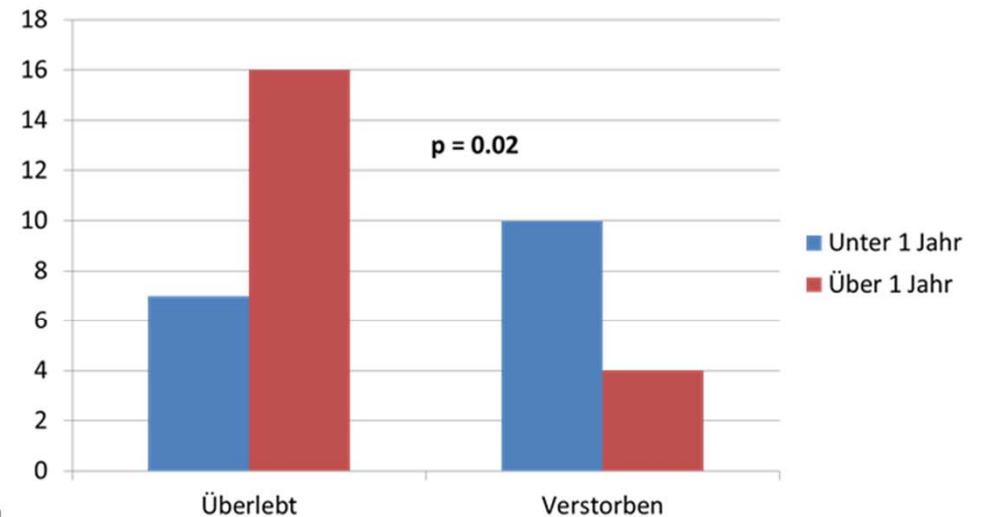
**Neonaten n = 7**  
 Verstorben 5/7  
 Überlebt 2/7



# Neonatales Leberversagen



## ALV im Kindesalter n=37 (2009-2014)

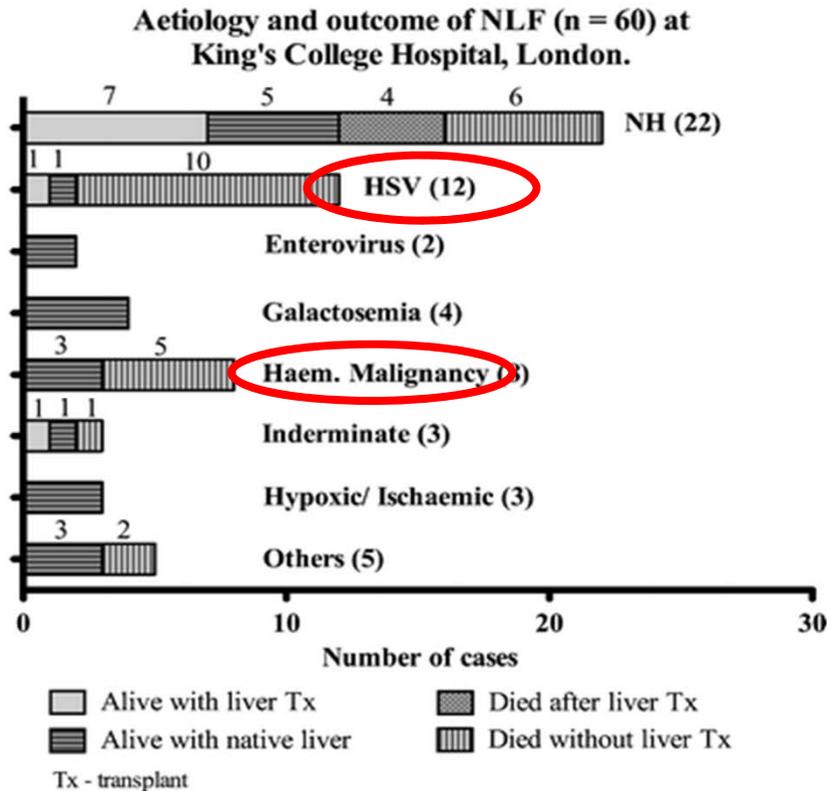


**Neonaten n = 7**  
 Verstorben 5/7  
 Überlebt 2/7

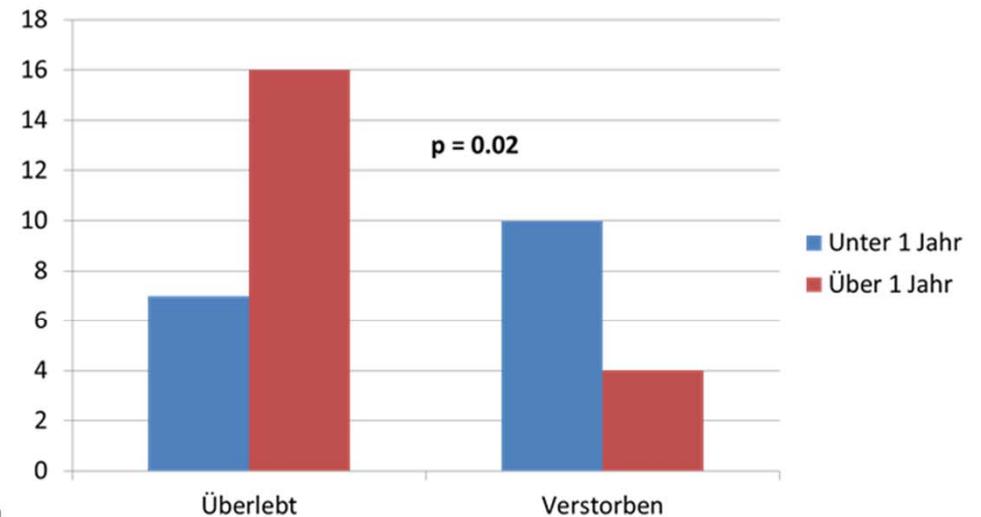
**Hohe Lethalität – geringes Körpergewicht limitiert Transplantabilität**



# Neonatales Leberversagen



## ALV im Kindesalter n=37 (2009-2014)



**Neonaten n = 7**  
 Verstorben 5/7  
 Überlebt 2/7

**Einige Erkrankungen akut nicht transplantabel**



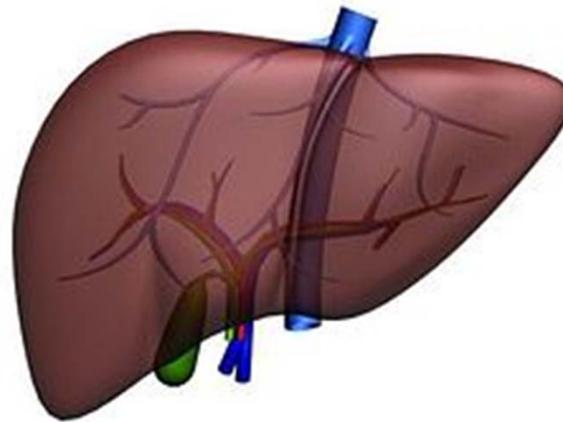
# DD Neonatales Leberversagen

Ischämie

Galaktosämie

Tyrosinämie Typ 1

(HSV-) Infektion



Neonatale Hämochromatose

Hämophagozytische  
Lymphangiohistiozytose

Akute Pfortaderthrombose



# Herpes simplex Infektion

## Klinische Manifestation:

- Asymptomatische Phase oft 1 Woche oder mehr
- Fieber, Lethargie, „Fütterungsprobleme“
- Ausschlag (oft sehr diskret)
- Krampfanfälle bei zerebraler Beteiligung
- Oft rasanter Verlauf mit sehr hohen Transaminasen

## Verlauf und Prognose:

- Mortalität über 80%
- Transplantation nur nach erfolgreicher Behandlung des Virus und sekundärer/persistierender Leberinsuffizienz sinnvoll



# Herpes simplex Infektion

## Verlauf und Ätiologie des NLV (n = 7)

### Verstorben

1. HSV-Infektion, bei Aufnahme beatmet und katecholaminpflichtig
2. HSV-Infektion, bei Aufnahme stabil, später Lungenblutung
3. Speichererkrankung, Azidose bei abdominellem Kompartmentsyndrom
4. Neonatale Hämochromatose, beatmet, dialysepflichtig
5. Unklare Genese: Bei Aufnahme beatmet unter Dauerpufferung, Anurie

### Überlebt

1. HSV-Infektion, bei Aufnahme intubiert, später Stabilisierung
2. Akute Pfortaderthrombose mit spontaner Erholung



Bei neonatalem Leberversagen sollte eine unverzögliche Therapie mit Aciclovir erfolgen bis eine Infektion durch HSV sicher ausgeschlossen ist

Das Kind, das die Infektion überlebte, wurde bereits früh und in der verlegenden Klinik behandelt



# Neonatale Hämochromatose

## Klinische Manifestation:

- Intrauterine Wachstumsretardierung
- Hypoglykämie und Synthesestörung Stunden/Tage nach Geburt
- Transaminasen niedrig (GPT/GPT oft normal)
- Bilirubin nach Geburt ansteigend über 30 mg/dl
- Offener Duktus venosus (fast immer)

## Verlauf und Prognose:

- Austauschtransfusion und Immunglobuline  
→ Überlebensrate ohne Transplantation von über 75%



# Neonatale Hämochromatose

Gerinnung						
<input type="checkbox"/> TPZ (Quick-Wert)	29	28	29	%		
<input type="checkbox"/> INR	2.19	2.23	2.16			
<input type="checkbox"/> aPTT	52.5	46.4	62.4	sec	31 - 54	
<input type="checkbox"/> Thrombinzeit (TZ)	24.9	23.3	26.5	sec	14 - 21	
<input type="checkbox"/> Fibrinogen	189	201	150	mg/dl	162 - 462	
<input type="checkbox"/> Antithrombin-III	45	54	47	%	41 - 93	
<input type="checkbox"/> D-Dimere (Innovance)			11.94	mg/l		
<input type="checkbox"/> Füllstand Gerinnungs-Monovette			70	%		
Klinische Chemie						
<input type="checkbox"/> Natrium	138	140	141	mmol/l	134 - 144	
<input type="checkbox"/> Kalium	4.2	4.3	4.1	mmol/l	3,4 - 6,0	
<input type="checkbox"/> Chlorid	107	106	105	mmol/l	98 - 110	
<input type="checkbox"/> Calcium	3.19	3.23	2.82	mmol/l	2,12 - 2,37	
<input type="checkbox"/> Magnesium	0.85	0.81	0.74	mmol/l	0,49 - 1,07	
<input type="checkbox"/> Phosphat (anorg.)(SI-Einheit)	1.49	1.52	1.55	mmol/l	1,26 - 2,49	
<input type="checkbox"/> S-Kreatinin (SI-Einheit)	21	35	22	µmol/l	44 - 106	
<input type="checkbox"/> Harnstoff (SI-Einheit)	1.8	1.4	1.1	mmol/l	1,8 - 5,9	
<input type="checkbox"/> Harnsäure (SI-Einheit)	41.7	35.7	35.7	µmol/l	101,2 - 339,2	
<input type="checkbox"/> CK			82	U/l	<290	
<input type="checkbox"/> Bilirubin (gesamt)	19.8	20.4	17.2	mg/dl	0,2 - 1,0	
<input type="checkbox"/> Bilirubin (direkt)	4.8	5.1	4.3	mg/dl	<0,2	
<input type="checkbox"/> GOT (ASAT)	41	32	33	U/l	0 - <90	
<input type="checkbox"/> GPT (ALAT)	21	19	19	U/l	<60	
<input type="checkbox"/> AP			505	U/l	75 - 316	
<input type="checkbox"/> GGT	23	27	24	U/l	<180	
<input type="checkbox"/> LDH	344	319	292	U/l	178 - 629	
<input type="checkbox"/> Ammoniak	270	274	167	µg/dl	45 - 109	
<input type="checkbox"/> Gesamt-Eiweiß	7.60	7.11	5.98	g/dl	4,1 - 6,3	
<input type="checkbox"/> Albumin		4.0		g/dl	2,8 - 4,4	
<input type="checkbox"/> CRP			<0.5	mg/dl	<0,5	



# Neonatale Hämochromatose

## Pathogenese:

- Transplazentarer Transfer von maternalen IgG-Ak gegen fetale Hepatozyten (= Alloimmunerkrankung)
- Aktivierung von fetalem Komplement, Bildung eines Membran-Angriffkomplex, Zerstörung der Hepatozyten
- Akkumulation von Eisen in und außerhalb der Leber

## Diagnostik:

- Detektion extrahepatischer Eisenablagerung durch MRT
- Speicheldrüsenbiopsie (=Eisenablagerung)
- Histologie (=Membranangriffskomplex)



# Ferritin und Neonatale Hämochromatose

Ein hohes Ferritin spricht nicht automatisch für das Vorliegen einer neonatalen Hämochromatose

## Verstorben

1. HSV
2. HSV
3. Speichererkrankung
4. Neonatale Hämochromatose
5. Unklare Genese

## Ferritin ( $\mu\text{g/l}$ )

12.673  
11.565  
284  
1494  
485

## Überlebt

1. HSV
2. Akute Pfortaderthrombose

6.894  
116.000



# Akute Pfortaderthrombose

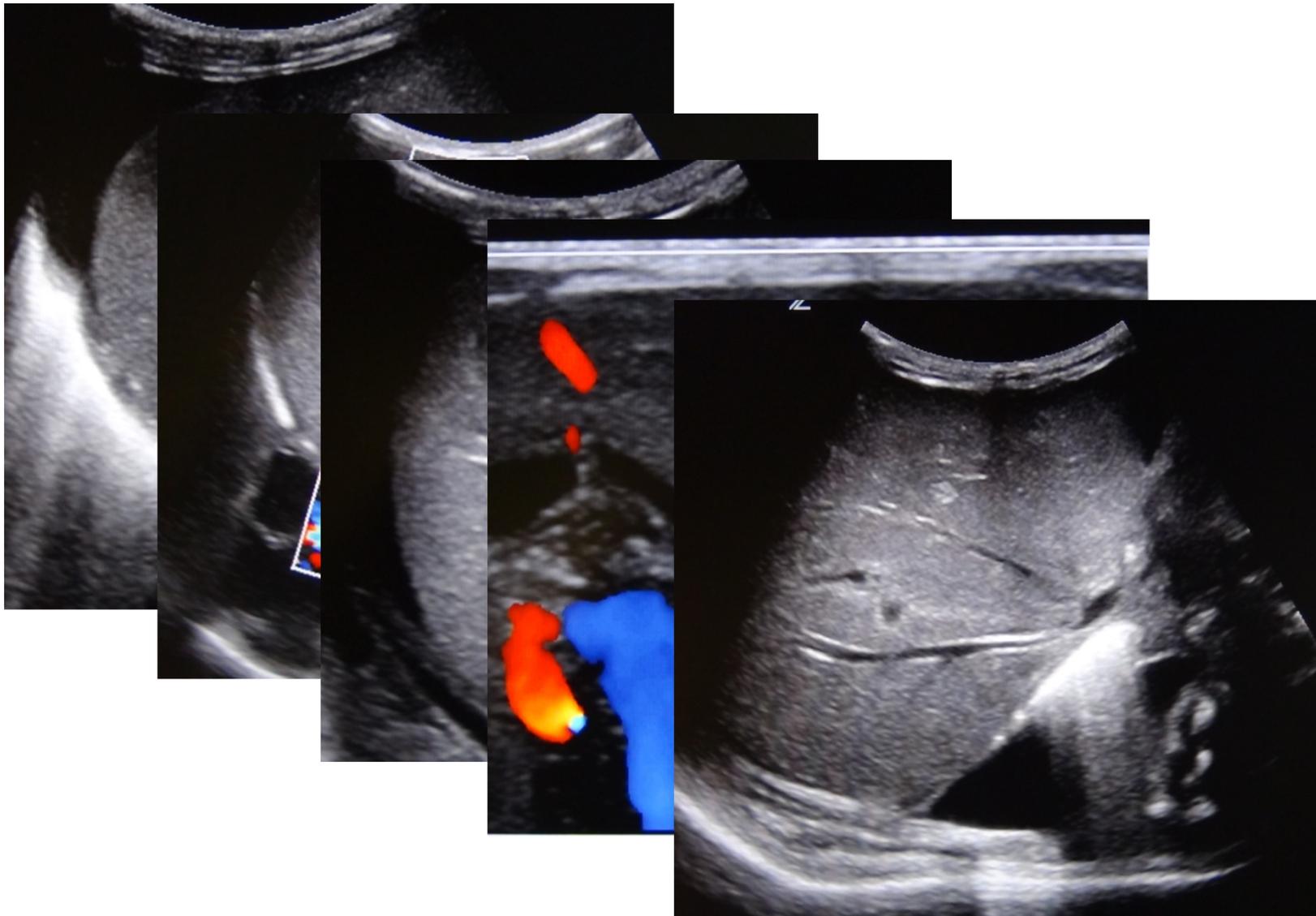
5 Tage altes FG 34+4 SSW mit **neonatalem Leberversagen**

- Sektio bei Blasensprung und Fieber der Mutter
- Zunächst suffiziente postpartale Adaptation
- Kein Nabelvenenkatheter (-Anlageversuch)
- Klinisch V.a. neonatale Infektion

**Labor:** GOT 6510 U/l, Quick 21 %,



# Akute Pfortaderthrombose

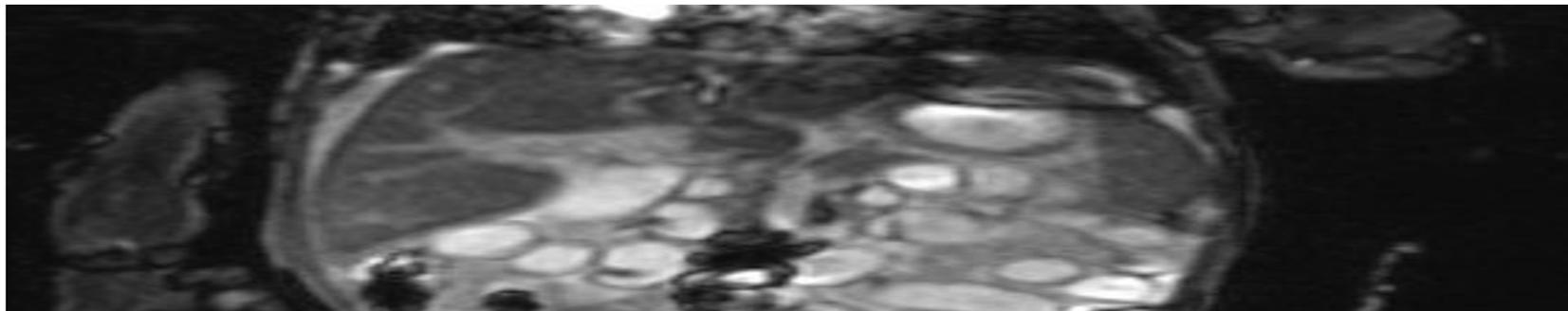


# Akute Pfortaderthrombose

## Verlauf:

Spontanes Auflösen der Pfortaderthrombose (nicht mehr darzustellen nach 2 Monaten)

Im Alter von 7 Monaten normaler Leberultraschall, leicht vergrößerte Milz, normales Blutbild, normale Leberfunktion



# Galaktosämie

## **Klinische Manifestation:**

Progrediente Symptomatik ab ca. 3./4. Lebenstag bei Beginn der Milchfütterung

- Erbrechen, Durchfälle
- Ikterus
- Leberfunktionsstörung (TA stark erhöht)

## **Verlauf und Prognose:**

Bei Verdacht sofortiges Pausieren der enteralen Milchzufuhr

Unerkannt oft Tod durch Gram-negativen Sepsis und Multiorganversagen



# Galaktosämie

## **Pathogenese:**

Klassische Galaktosämie (Galaktose-1-P-Uridyltransferasemangel)

UDP-Galaktose-Epimerase-Mangel

## **Diagnostik:**

Neugeborenenenscreening unter Milchfütterung (!)

Galaktosemetabolite im Serum

Enzymatik/Genetik bei familiärem Verdacht



# Tyrosinämie Typ 1

## **Klinische Manifestation:**

Akute Tyrosinämie mit:

- Akutem schweren Leberversagen (TA mild bis moderat erhöht)
- Erbrechen
- Hypoglykämie
- Renaler Tubulopathie

## **Verlauf und Prognose:**

Durch Gabe von NTBC (Nitisinon) Unterbrechung der Bildung von Succinylaceton

Unerkannt oft Versterben in Sepsis/Multiorganversagen



# Tyrosinämie Typ 1

TPZ (Quick-Wert)	19					%	
INR	3.18						
aPTT	93.7					sec	31 - 54
Thrombinzeit (TZ)	41.0					sec	14 - 21
Fibrinogen	90					mg/dl	162 - 378
Antithrombin-III	24					%	48 - 108
<b>Klinische Chemie</b>							
Natrium	138					mmol/l	134 - 142
Kalium	3.4					mmol/l	3,5 - 5,6
Chlorid	115					mmol/l	98 - 108
Calcium	2.10					mmol/l	2,12 - 2,37
Magnesium	0.87					mmol/l	0,62 - 0,99
Phosphat (anorg.) (SI-Einheit)	0.61					mmol/l	1,13 - 2,13
S-Kreatinin (SI-Einheit)	24					µmol/l	35 - 62
Harnstoff (SI-Einheit)	2.1					mmol/l	1,8 - 5,9
Harnsäure (SI-Einheit)	119.0					µmol/l	101,2 - 339,2
CK	153					U/l	<290
Bilirubin (gesamt)	1.9					mg/dl	0,2 - 1,0
Bilirubin (direkt)	1.1					mg/dl	<0,2
GOT (ASAT)	97					U/l	0 - <80
GPT (ALAT)	20					U/l	<65
AP	1272					U/l	82 - 383
GGT	58					U/l	<180
LDH	557					U/l	158 - 373
Cholinesterase	4.9					U/ml	
Gallensäuren im Serum	75.7					µmol/l	9
GLDH	4.8					U/l	<7
Ammoniak	71					µg/dl	13 - 55
Amylase (-Pankreas)	4					U/l	0 - 8
Lipase	80.8					U/l	<34
Gesamt-Eiweiß	5.30					g/dl	4,7 - 6,7
Albumin	2.2					g/dl	3,6 - 5,0
CRP	<0.5					mg/dl	<0,5



# Tyrosinämie Typ 1

## **Pathogenese:**

Fumarylacetoacetase-Mangel

Entstehung toxischer Metabolite, wie z.B. Succinylaceton

Hepatozelluläre Schädigung

## **Diagnostik:**

Sonographie (Hyperechogenität sowie Vergrößerung der Nieren)

Tubuläre Proteinurie

Aminosäuren im Plasma (Erhöhung von Tyrosin)

Organosäuren im Urin (Erhöhung von Succenylaceton)

Succinylaceton im Trockenblut

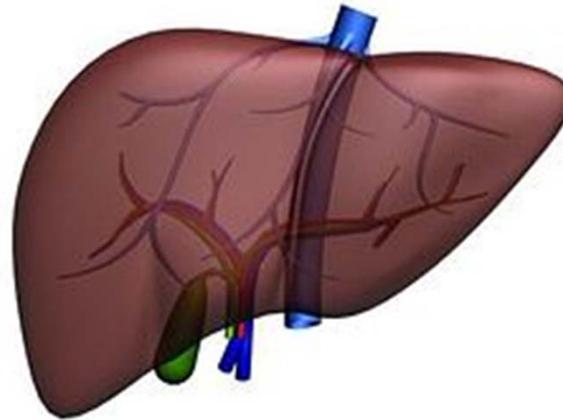


# DD Neonatales Leberversagen

Ischämie

Galaktosämie

Tyrosinämie Typ 1



(HSV-) Infektion

Neonatale Hämochromatose

Hämophagozytische  
Lymphangiohistiozytose

Akute Pfortaderthrombose



# Diagnostik neonatales Leberversagen

## Labor (Routine-Labor plus...):

- Blutbild mit Lymphozytenphänotypisierung
- Blutausstrich (atypische Zellen), geg. KMP (Hämophagozytose?)
- Ferritin, Triglyzeride, löslicher IL-2-Rezeptor
- Ammoniak/Laktat/BGA
- Stoffwechselfeldiagnostik (AS im Plasma, OS im Urin, Galaktosemetabolite)
- Infektionsdiagnostik (v.a. HSV, Enterokokken und CMV)

## Leberultraschall:

- Gefäßverschluss?
- Offener Duktus venosus?
- Hinweise auf Zirrhose

## Neurologie:

Schädel-Sono

Schädel-MRT (bei unklarer Ätiologie)



# King's College Kriterien (KCK)

**Prognostischer Score** für nicht durch Paracetamol induziertes Akutes Leberversagen:

- $\text{INR} \geq 6.5$

oder (min. 3 von 5 Kriterien)

- Alter unter 10 oder über 40 Jahre
- Ätiologie unklar oder medikamentös-toxisch
- Beginn der hepatischen Enzephalopathie  $\geq 7$  Tagen nach Beginn des Ikterus
- $\text{INR} \geq 3.5$
- Bilirubin  $\geq 17,5$  mg/dl



# King's College Kriterien (KCK)

**Prognostischer Score** für nicht durch Paracetamol induziertes Akutes Leberversagen:

- INR  $\geq$  6.5

oder (min. 3 von 5 Kriterien)

- Alter unter 10 oder über 40 Jahre
- Ätiologie unklar oder medikamentös-toxisch
- Beginn der hepatischen Enzephalopathie  $\geq$  7 Tagen nach Beginn des Ikterus
- INR  $\geq$  3.5
- Bilirubin  $\geq$  17.5 mg/dl

**Auf Neonaten oft nicht anwendbar**



# Therapie neonatales Leberversagen

## Allgemein:

- Glukoseinfusion/Hypoglykämie vermeiden
- Proteinzufuhr reduzieren (oder pausieren) bei Hyperammonämie
- Nahrungspause bis Galaktosämie sicher ausgeschlossen
- Aciclovirgabe bis HSV-Infektion sicher ausgeschlossen

## Spezifische Therapie:

- Austauschtransfusion mit anschließender IgG-Gabe bei Verdacht auf neonatale Hämochromatose
- NTBC bei Verdacht auf Tyrosinämie Typ 1
- Chemotherapie bei HLH



# Zusammenfassung

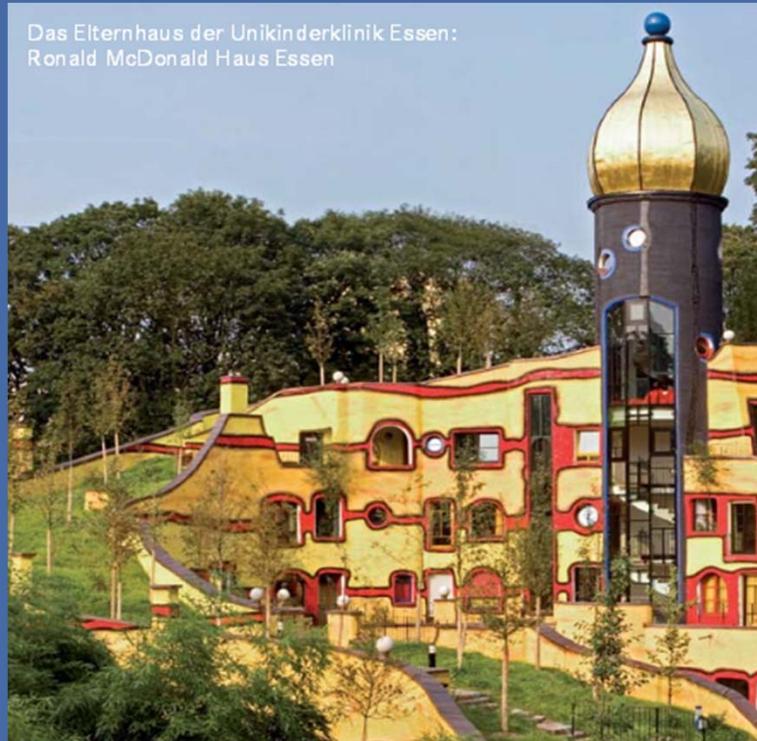
Das neonatale Leberversagen hat eine sehr hohe Lethalität

Jedes Kind sollte bis zum sicheren Ausschluss einer HSV-Infektion mit Aciclovir behandelt werden

Bei niedrigen Transaminasen und offenem Duktus venosus arantii ist die neonatale Hämochromatose (unabhängig von der Höhe des Ferritins) eine wahrscheinliche Differenzialdiagnose



Das Elternhaus der Unikinderklinik Essen:  
Ronald McDonald Haus Essen



**Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit**

[Simone.Kathemann@uk-essen.de](mailto:Simone.Kathemann@uk-essen.de)