

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V01210041

Kongenitte portosystemiske shunter, diagnose og behandling af en multisystemisk sygdom hos børn

Fie Brantbjerg Tinning¹, Olav Bennike Bjørn Petersen², Jesper Normann Steensberg³, Frederik Fourinaies Buchvald¹, Eva Fallentin⁴, Allan Rasmussen⁵, Susanne Frevert⁴ & Marianne Hørby Jørgensen¹

1) BørneUngeAfdelingen, Juliane Marie Centret, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Center for Føtalmedicin og Graviditet, Obstetrisk Klinik, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 3) Børnekardiologisk Klinik, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 4) Afdeling for Røntgen og Skanning, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 5) Abdominal Surgery, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2021;183:V01210041

HOVEDBUDSKABER

- Kongenitte portosystemiske shunter er sjældne og kan medføre pulmonal hypertension og encefalopati.
- De diagnosticeres tilfældigt eller ved systemiske komplikationer og er associeret til hjertemisdannelser.
- Hvis shunten ikke lukker spontant, kan der behandles effektivt med endovaskulær embolisering.

Kongenit portosystemisk shunt (CPSS) er en sjælden misdannelse, der medfører, at alt eller dele af det mesenterielle veneblod løber uden om leveren og direkte ind i det systemiske kredsløb. CPSS dannes enten pga. manglende lukning af føtale vener i det tidlige fosterliv eller ved manglende lukning af/misdannet ductus venosus (DV). CPSS kan omfatte vener både i og uden for leveren. Visse shunter kan lukke spontant hos patienter efter fødslen. Forløb af det mesenterielle blod via shunter uden om leveren kan medføre alvorlige skader på både lever, hjerne, hjerte og lunger samt være associeret til andre vaskulære og anatomiske misdannelser og syndromer. Ved visse af disse karmisdannelser er der mulighed for behandling, der kan afhjælpe eller forebygge flere af følgevirkningerne. I denne artikel præsenteres en oversigt over diagnose, komplikationer og behandlingsmuligheder for pædiatriske patienter med CPSS. CPSS kan også ses hos voksne, hvor præsentation og udredning er anderledes, hvilket ligger uden for denne artikels område.

BAGGRUND

Dannelse af de abdominale vener sker mellem fjerde og sjette graviditetsuge, og omkring ottende gestationsuge har det føtale kredsløb omkring leveren store lighedspunkter med det neonatale kredsløb [1]. Der er tre vigtige shunter i fosterlivet: ductus arteriosus, foramen ovale og DV. Disse tre shunter er essentielle for, at fosteret gennem graviditeten fordeler iltet blod fra placenta til hele kroppen [2]. Helt tidligt ses både en højre og en venstre umbilikalvene (UV), som fusioneres til hhv. højre og venstre anteriore portalvene, men hos > 99% degenererer den højre UV. Den anteriore venstre portalvene er efter sjette fosteruge den eneste fysiologiske shunt, som transporterer en del af det iltede blod fra placenta direkte til hjertet uden om leveren via DV. DV vil

normalt lukke ved eller kort tid efter fødslen pga. kollaps af v. umbilicalis og det medfølgende ændrede tryk i hele kredsløbet. Hvis DV ikke lukkes, eller hvis en anden embryonal vene består, vil blodet blive shuntet fra det portale kredsløb til det systemiske kredsløb uden om leveren og danne en CPSS med risiko for systemiske komplikationer [3].

KLASSIFIKATION

CPSS blev første gang nævnt i litteraturen af *J. Abernethy* i 1793 [4], og han klassificerede to typer: fravær af v. portae (type 1) og tilstedeværelse af v. portae (type 2). Der har været foreslået andre klassifikationer [5, 6], men i dag anvendes primært Bicetres klassifikation kombineret med Kanazawas klassifikation, hvor man opdeler CPSS i fem forskellige grupper (**Figur 1**). Denne klassifikation er primært baseret på muligheder for radiologisk og kirurgisk behandling [7, 8].

PRÆVALENS

CPSS er estimeret til at forekomme hos 1:30.000-1:50.000 nyfødte [9, 10]. Hyppigheden af de forskellige typer shunter er usikker og primært baseret på cases med systemiske symptomer [11, 12]. Resultaterne af flere studier tyder dog på, at de hyppigste er ekstrahepatiske, efterfulgt af portohepatiske og portokavale. Data tyder på, at op mod 80% af de portohepatiske shunter lukker sig spontant igen [3].

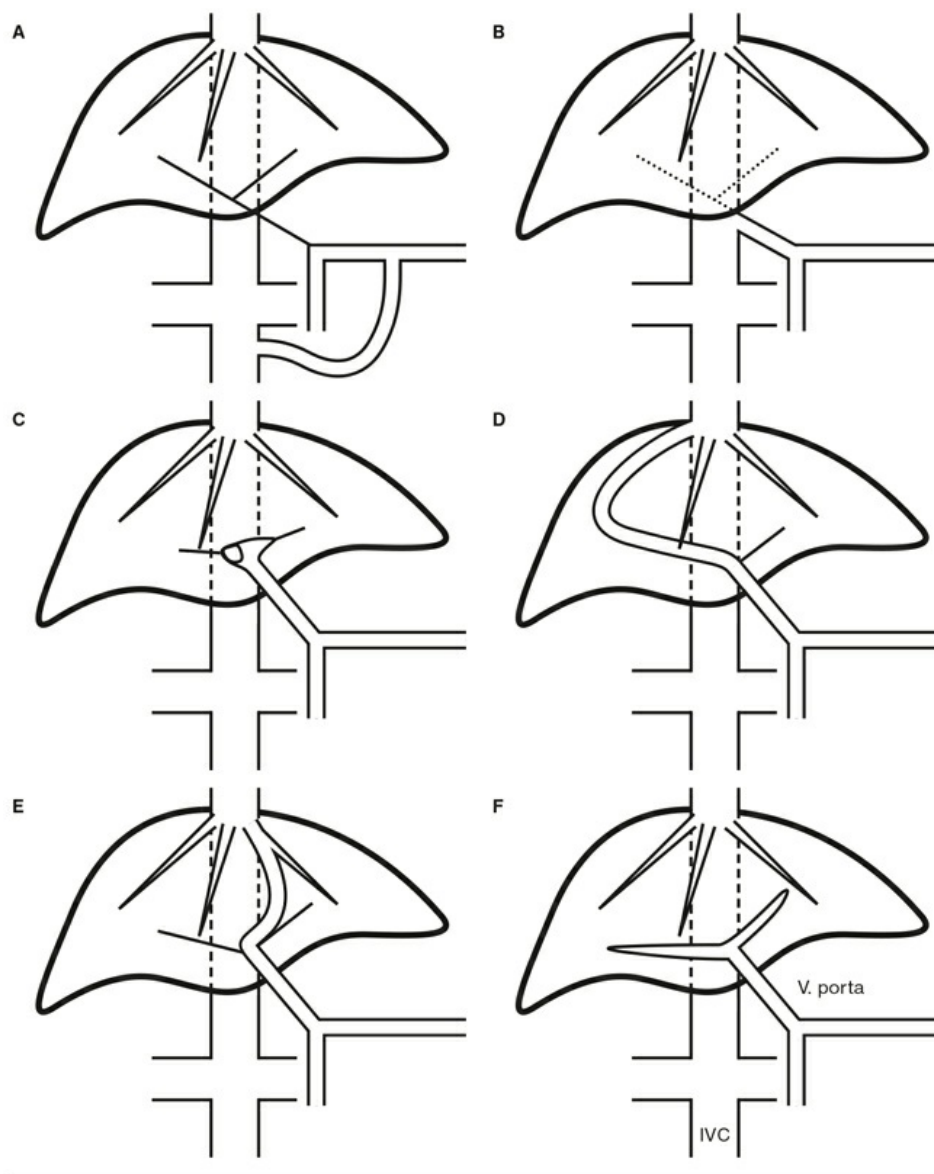
DIAGNOSE

CPSS har ikke samme kliniske præsentation hos alle patienter, og derfor findes de typisk på en af følgende måder: tilfældigt ved fosterskanning eller i forbindelse med anden udredning (f.eks. af andre misdannelser eller syndromer), under udredning af neonatal kolestase, ved variceblødning pga. portal hypertension eller ved systemiske komplikationer, f.eks. ved pulmonal hypertension af ukendt genese.

FOSTERSKANNING

Alle gravide tilbydes prænatal UL-skanning i uge 11-14 (første trimester) og uge 18-22 (andet trimester). Prænatal diagnostik af CPSS, som i fosterlivet kaldes umbilikal-portal systemisk shunt (UPSVS) er sjælden. Ved DV-agenesi bør man have mistanke om UPSVS og foretage en detaljeret gennemskanning af portalvenesystemet. UPSVS kan oftest erkendes allerede i første trimester og hvis der ved andettrimesterskanningen ses misdannelser af den venstre, anteriore portalvene (fortsættelsen af UV). En detaljeret vurdering af portalvenesystemet foretages ikke rutinemæssigt [13]. Ved fund af andre karmisdannelser bør der undersøges for CPSS, og de afferente og efferente vener (portalkar, levervener og v. cava inferior) bør beskrives [13], hvilket er en føtalmedicinsk specialistopgave. Da CPSS kan være associeret til genetisk sygdom og/eller komplikationer hos fosteret, bl.a. kardiomegali, hjertesvigt og intrauterin væksthæmning [14], er prænatal diagnostik af stor betydning for rådgivning, kontrol under graviditeten samt peri- og postnatal planlægning og håndtering samt ved vurdering af nødvendigheden af en evt. afbrydelse af graviditeten.

FIGUR 1 Klassifikation af kongenitte portosystemiske shunt (CPSS). **A.** Ekstrahepatisk portosystemisk shunt type 1, der udmunder fra en hvilken som helst vene før v. porta og munder ud i den infrarenale v. cava inferior (IVC) eller en anden systemisk afferent vene, som svarer til en mesokaval, mesoiliakal og splenorenal shunt. **B og C.** Portokavale shunter type 2, som danner en CPSS gående til øverste del af IVC mellem de renale vener og de hepatiske vener. **B.** End to side. **C.** Side to side. **D.** Portohepatisk shunt type 3, der er en forbindelse mellem en eller flere portale grene og en eller flere af de hepatiske vener. **E.** Persisterende ductus venosus type 4. **F.** Rask lever og tilhørende kar.



NEONATAL KOLESTASE

Som et led i de danske retningslinjer for neonatal kolestase skal der ved prolongeret hyperbilirubinæmi (ikterus) efter anden levetage for en matur nyfødt screenes for galdevejsmisdannelser [15], hvilket omfatter en visualisering af leverens kar. Det er ukendt, hvor stor en andel af børn med CPSS der har hyperbilirubinæmi mere end to uger efter fødslen [16].

SYSTEMISKE KOMPLIKATIONER OG ASSOCIEREDE MISDANNELSER

CPSS kan vise sig med uspecifikke symptomer, som overlapper med andre kliniske sygdomme. De associerede misdannelser og de erhvervede komplikationer i forbindelse med CPSS kan desuden have et overlap (Tabel 1) [10, 17]. De hyppigst associerede misdannelser er langt overvejende en række hjertemisdannelser. De centrale komplikationer i forbindelse med CPSS er pga. det ændrede flow og den manglende passage gennem leveren primært pulmonal hypertension, intra- og ekstrahepatisk hypertension [18], portosystemisk encefalopati og en række levertumorer. Den præcise årsag er ikke klarlagt. I modsætning til hos voksne er der hos de fleste pædiatriske patienter upåfaldende leverbiopsier, og det er derfor usikkert, om der er tale om klassisk portopulmonalt eller hepatopulmonalt syndrom [19]. Der er ikke påvist en højere risiko for at udvikle malign sygdom ved CPSS, trods de mange benigne levertumorer. Da de kliniske symptomer ved CPSS kan ligne symptomerne ved en lang række andre problemstillinger, bør man ved manglende tilfredsstillende forklaring på patientens symptomer udrede og udelukke eventuelle karmalformationer omkring leveren [17, 20].

TABEL 1 Medfødte misdannelser og erhvervede komplikationer associeret til kongenit portosystemisk shunt [17].

	Præsentation hos patienten	Medfødte misdannelser/syndromer associeret til CPSS		Systemiske komplikationer associeret til CPSS	
		navn	association ^{a, b}	navn	association ^a
Kardiopulmonalt	Takypnø/dyspnø, desaturering eller cyanose	Strukturelle hjertemisdannelser: VSD, ASD, PDA, AVSD, coarctatio aortae mfl.	Høj	Svær pulmonal hypertension Hepatopulmonalt syndrom Hjertesvigt med high output og lav modstand Pludselig død	Høj -
Hepatisk	Ikterus, træthed, variceblødning	Levertumorer: FNH, NRH, adenom, hepatoblastom, HCC mfl. Galdevejsatresi	Høj -	Øget antal levertumorer Ekstrahepatisk portal hypertension, leveratrofi, hyperbilirubinæmi, øget S-galdesalteniveau, højt S-ammoniumniveau, øget S-galaktose-1-fosfatniveau	Høj -
CNS	Encefalopati	Parkinsons sygdom, hepatisk myelopati, pyramidalsyndrom	-	Portosystemisk hepatisk encefalopati Parkinsons sygdom, hepatisk myelopati, pyramidalsyndrom	Høj -
Andre organer	Hyperinsulinisme, hypoglykæmi	Galaktosæmi, heterotaksi, situs inversus, polysplenisyndrom, knoglemalformationer Nyremalformationer: renalektopi, agenesi, multicystisk nyredysplasi Kutane hæmangiomer	-	Nedsat nyrefunktion	-
Genetik	-	Aneuploidi: trisomi 21/18/13, Turners syndrom [2] CNV, LEOPARD-syndrom, Noonans syndrom, Cornelia de Langes syndrom, Holt-Orams syndrom, Goldenhars syndrom, Costellos syndrom, Adams-Olivers syndrom, Wolf-Hirschhorns syndrom	Delvis -	-	-

ASD = atriaseptumdefekt; AVSD = atrioventrikulær septumdefekt; CNS = centralnervesystemet; CNV = copy number variations; CPSS = kongenit portosystemisk shunt; FNH = fokal nodulær hyperplasi; HCC = hepatocellulært karcinom; NRH = nodulær regenerativ hyperplasi; PDA = persisterende ductus arteriosus; VSD = ventrikelseptumdefekt.

a) Høj: 10-30%.

b) Delvis: 5-10%.

BILLEDDIAGNOSTIK

Billeddiagnostik er essentiel for udredning, klassifikation og diagnosticering af CPSS. Følgende billeddiagnostik kan anvendes [3]:

UL-skanning med Doppler er typisk førstelinjeudredning og kan vise forbindelser mellem de portale vener og de systemiske vener samt til tider de konsekvenser, der kan være for levermorfologien. UL-skanning kan desuden

anvendes til opfølgning efter eventuel behandling. Undersøgelsen kræver hverken beroligende medicin eller anæstesi og er ikke invasiv.

CT eller MR-angiografi anvendes til at bekræfte diagnosen, kortlægge kar og forbindelser og give overblik over evt. associerede og oversete malformationer. CT er en relativ hurtig undersøgelse, og med den kan man visualisere karforbindelser bedre end med MR-skanning, men MR-skanning kan være at foretrække af strålehygiejniske grunde, og hvis man ønsker at vurdere omkringliggende væv. Begge modaliteter kræver intravenøs indgift af kontrast.

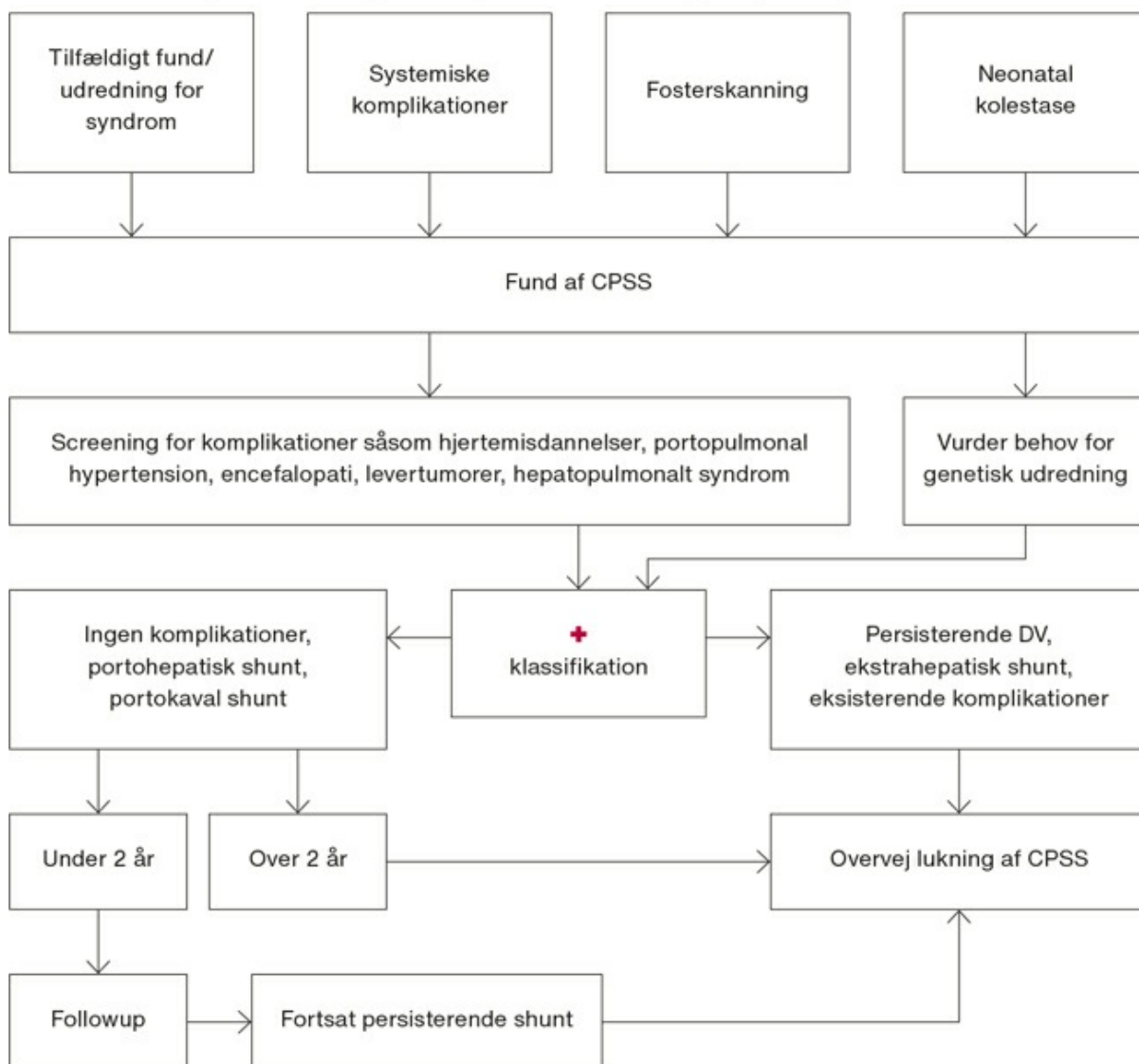
Angiografi med okklusionstest er en vigtig undersøgelse, især når de intrahepatiske portale grene eller portalvenen ikke er synlige. Denne teknik anvendes primært som led i behandling.

BEHANDLING

Op mod 80% af CPSS, der sidder intrahepatisk, lukker sig spontant i løbet af det første år [17]. Det bør overvejes at lukke en CPSS, før patienten er to år gammel, hvis patienten har pulmonal hypertension, høj risiko for senere at udvikle irreversibelt forhøjet pulmonalt tryk eller risiko for encefalopati pga. f.eks. højt niveau af S-ammonium [10]. I de fleste tilfælde af CPSS (fraset svære type 2/B end to side-portokavale shunter) kan det intrahepatiske portale kredsløb genoprettes trods hypoplasi. Målet er total aflukning af shunten, men en delvis lukning kan også gavne patienten. Shunter afferent for den portale bifurkatur er associeret til ekstrahepatisk hypoplasi af portalvenen. Ved ekstrahepatisk hypoplasi er det portale kredsløb sværere at genetablere end ved intrahepatisk portalvenehypoplasi. Disse patienter har muligvis brug for lukning før toårsalderen for at rekruttere de ekstrahepatiske vener tidligt [10]. Lukning af CPSS før toårsalderen overvejes desuden hos patienter med en persisterende DV, type E/4, eller hvis DV er persisterende mere end 30 dage efter fødslen. Efter 30 dage er sandsynligheden for spontan lukning lille [10]. Alle patientforløb kræver individuel vurdering og foretages tværfagligt af højtspecialiserede læger, pga. den store kompleksitet af malformationerne [3]. I **Figur 2** angives forslag til udredning af CPSS.

Angiografi med endovaskulær okklusion af shunten er den mest anerkendte behandling [3]. Der indledes med angiografi med okklusionstest, og shunten visualiseres med adgang enten fra v. jugularis eller v. femoralis. Der placeres en midlertidig ballon i shunten, samtidig med at der måles tryk i portagebetet og i det systemiske kredsløb. Hvis den portasystemiske gradient ikke overstiger 18-25 mmHg, efterlades ballonen in situ i op til tre dage. Hvis okklusionen med ballon tåles, kan der fortsættes med permanent lukning af shunten med en endovaskulær metode, som afhænger af de anatomiske forhold. Risici er kompromittering af de portale kollateraler, flowet i v. cava inferior, de hepatiske vener eller drænage fra andre organer som milt eller nyrer. Endelig kan der ses evt. migration af device til hjerte- og lungekredsløb. Der overvejes åben kirurgi ved kontraindikation til interventionsradiologi. Ingen studier har vist, at levertransplantation er et bedre alternativ [3].

FIGUR 2 Forslag til udredningsstrategi ved fund af kongenit portosystemisk shunt.



CPSS = kongenit portosystemisk shunt; DV = ductus venosus.

Potentielle bivirkninger ved behandling er risiko for trombose i v. porta samt en teoretisk risiko for lungeemboli – om end det ikke er beskrevet i litteraturen. Der er desuden risiko for portal hypertension, men denne risiko må opvejes mod fordelen ved at få bedre perfusion af leveren og kan i nogen grad accepteres. Blandt patienter, der er kvalificeret til interventionsradiologi, vil op mod 75% opleve bedring af symptomer efter behandlingen [17]. Der mangler fortsat studier til kortlægning af risiko ved og følger af lukning af CPSS ved interventionsradiologi [10]. Børn, der ikke har systemiske komplikationer og ikke tilbydes intervention, bør følges i pædiatrisk regi med henblik på, om der opstår systemiske symptomer, eller om shunten okkluderer senere. Diagnostik, opfølgning og behandling kræver et multidisciplinært team af radiologer med specialviden inden for pædiatri og abdominalskanninger, invasive radiologer, leverkirurger, føtalmedicinere og pædiatere med hepatologisk, kardiologisk og pulmonal erfaring.

KONKLUSION

CPSS er en sjælden misdannelse, der kan medføre alvorlige systemiske komplikationer. Der er kun små, retrospektive casestudier med neonatale med CPSS, hvorfor viden om langtidsfølger er begrænset. Man skal have CPSS in mente ved fund af andre karmisdannelser påvist i fosterlivet, strukturelle misdannelser af hjertet, konjugeret hyperbilirubinæmi samt uforklaret pulmonal hypertension eller encefalopati. CPSS kan også være et tilfældigt fund ved udredning af andre medfødte misdannelser. Den endelige diagnose stilles radiologisk, primært ved CT-angiografi. Op mod 80% af CPSS lukkes spontant inden for de første to leveår, men lukning før toårsalderen kan overvejes ved systemiske symptomer, persisterende DV eller hypoplasi af ekstrahepatisk v. portae. Lukning af shunten er en invasiv radiologisk procedure i to trin. Systematisk tilgang til udredning ved fund af CPSS kan med fordel anvendes. Diagnostik, opfølgning og behandling er en højtspecialiseret funktion og kræver et multidisciplinært team. Børn, der har asymptomatisk CPSS og ikke tilbydes operation, bør følges i pædiatrisk regi med henblik på, om der opstår symptomer, eller om shunten forbliver åben senere i livet.

Korrespondance *Fie Brantbjerg Tinning*. E-mail: fiffi_bt@hotmail.com

Antaget 21. maj 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 2. august 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference *Ugeskr Læger* 2021;183:V01210041

SUMMARY

Diagnosis and treatment of a multisystemic disorder in children called congenital portosystemic shunts

Fie Brantbjerg Tinning, Olav Bennike Bjørn Petersen, Jesper Normann Steensberg, Frederik Fourinaes Buchvald, Eva Fallentin, Allan Rasmussen, Susanne Frevert & Marianne Hørby Jørgensen

Ugeskr Læger 2021;183:V01210041

Congenital portosystemic shunts (CPSS) are rare malformations, which connect the portal venous system and the systemic circulation. The disorder is discovered at prenatal screening, neonatal cholestasis as an incidental finding or by systemic complications such as pulmonary hypertension, encephalopathies or liver nodules. CPSS are associated to cardiac malformations and several syndromes. Intervention radiology plays a key role in treatment by closure of the shunt, which is indicated, if the patient has complications, the shunt is extrahepatic, or it is still persistent at two years of age, using a two-step approach, as summarised and discussed in this review.

REFERENCER

1. Collardeau-Frachon S, Scoazec JY. Vascular development and differentiation during human liver organogenesis. *Anat Rec (Hoboken)* 2008;291:614-27.
2. Pacheco D, Brandão O, Montenegro N et al. Ductus venosus agenesis and fetal malformations: what can we expect? *J Perinat Med* 2018;47:1-11.
3. Franchi-Abella S, Gonzales E, Ackermann O et al. Congenital portosystemic shunts: diagnosis and treatment. *Abdom Radiol (NY)* 2018;43:2023-36.
4. Abernethy J. Account of two instances of uncommon formation in the viscera of the human body: from the philosophical transactions of the Royal Society of London. *Med Facts Obs* 1797;7:100-8.
5. Stringer MD. The clinical anatomy of congenital portosystemic venous shunts. *Clin Anat* 2008;21:147-57.
6. Lautz TB, Tantemsapya N, Rowell E, Superina RA. Management and classification of type II congenital portosystemic shunts.

- J Pediatr Surg 2011;46:308-14.
7. Blanc T, Guerin F, Franchi-Abella S et al. Congenital portosystemic shunts in children: a new anatomical classification correlated with surgical strategy. *Ann Surg* 2014;260:188-98.
 8. Kanazawa H, Nosaka S, Miyazaki O et al. The classification based on intrahepatic portal system for congenital portosystemic shunts. *J Pediatr Surg* 2015;50:688-95.
 9. Bernard O, Franchi-Abella S, Branchereau S et al. Congenital portosystemic shunts in children: recognition, evaluation, and management. *Semin Liver Dis* 2012;32:273-87.
 10. McLin VA, Franchi Abella S, Debray D et al. Congenital portosystemic shunts: current diagnosis and management. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;68:615-22.
 11. Soni N, Ambesh P, Sunil K, Jena M. Abernethy malformation with inferior vena cava stenosis: a cryptic cause of cyanosis. *Indian Heart J* 2015;67:543-5.
 12. Sahu MK, Bisoi AK, Chander NC et al. Abernethy syndrome, a rare cause of hypoxemia: a case report. *Ann Pediatr Cardiol* 2015;8:64-6.
 13. Achiron R, Kivilevitch Z. Fetal umbilical-portal-systemic venous shunt: in-utero classification and clinical significance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;47:739-47.
 14. Francois B, Gottrand F, Lachaux A et al. Outcome of intrahepatic portosystemic shunt diagnosed prenatally. *Eur J Pediatr* 2017;176:1613-8.
 15. Dalby K, Johansen L, Brix V et al. Neonatal kolestase/konjungeret hyperbilirubinæmi pædiatri.dk: Dansk Pædiatrisk Selskab, 2018. http://paediatri.dk/images/dokumenter/vejledninger_2018/Neonatal_kolestase_2018.pdf (17. jun 2021).
 16. Moyer V, Freese DK, Whittington PF et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:115-28.
 17. Sokollik C, Bandsma RH, Gana JC et al. Congenital portosystemic shunt: characterization of a multisystem disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:675-81.
 18. Lambert V, Ladarre D, Fortas F et al. Cardiovascular disorders in patients with congenital portosystemic shunts: 23 years of experience in a tertiary referral centre. *Arch Cardiovasc Dis* 2021;114:221-31.
 19. Tang H, Song P, Wang Z et al. A basic understanding of congenital extrahepatic portosystemic shunt: incidence, mechanism, complications, diagnosis, and treatment. *Intractable Rare Dis Res* 2020;9:64-70.
 20. Francois B, Lachaux A, Gottrand F, De Smet S. Prenatally diagnosed congenital portosystemic shunts. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(10):1364-8.