



Akutes Leberversagen im Kindes- und Jugendalter

In Zusammenarbeit mit der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung e.V. (GPGE)
und der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS)

Ziele: Ermittlung der Inzidenz, Erfassung der ätiologischen Verteilung inklusive des Anteils ungeklärter Fälle akuten Leberversagens im Kindes- und Jugendalter in Deutschland, sowie der phänotypischen Charakterisierung der einzelnen ätiologisch differenzierten Entitäten anhand klinischer, laborchemischer und histologischer Parameter und des Outcomes.

Studienleitung: Dr. med. Christian Staufner (Kontaktperson), Dr. med. Dominic Lenz, Prof. Dr. med. Stefan Kölker, Dr. med. Daniel Wenning, Dr. rer. nat. Holger Prokisch*, Prof. Dr. med., Prof. h.c. (RCH) Georg F. Hoffmann. Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg. *Institut für Humangenetik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München. Kontaktadresse: Im Neuenheimer Feld 430, 69120 Heidelberg. Tel.: +49 (0)6221-5638377, christian.staufner@med.uni-heidelberg.de.

Studiendauer: 2 Jahre, Beginn: 01/2016

Hintergrund: In Europa stellen infektiöse Ursachen und angeborene Stoffwechseldefekte die größten Krankheitsgruppen dar, die zu ALV im Kindesalter führen; jedoch sind bis zu 50% der Fälle ungeklärt [1-4]. Die Therapie richtet sich nach der Ursache und bleibt in vielen Fällen symptomatisch; eine wichtige Option stellt die Transplantation dar: etwa 10-15% aller pädiatrischen Lebertransplantationen erfolgen aufgrund ALV [5-7]. Jedoch ist die Entscheidung zur Transplantation insbesondere in Fällen ungeklärter Ätiologie schwierig. Bisher gibt es nur wenige Angaben zur Inzidenz, Ätiologie und Prognose von ALV bei Kindern in Deutschland. Der Anteil ungeklärter Fälle sowie eine nähere klinische, laborchemische und histologische Charakterisierung dieser Subgruppe sind unbekannt.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche seltene, genetisch bedingte Ursachen des ALV im Kindesalter beschrieben, wie z.B. das „infantile liver failure syndrome 2“ durch Mutationen in *NBAS* [8]. Da zur Identifikation dieser Entitäten zumeist molekulargenetische Diagnostik notwendig ist und diese bislang eine untergeordnete Rolle in der differentialdiagnostischen Abklärung spielt, ist es naheliegend, dass diese Krankheiten bisher häufig unerkannt bleiben. Durch die technische Revolution des „next generation sequencing“ wurde die Untersuchung des gesamten Exoms in einem Untersuchungsgang möglich. In Kombination mit einer umfassenden metabolischen und infektiologischen Abklärung inkl. der Erfassung neuartiger Viren ist eine Diagnosestellung für einen Anteil bislang ungeklärter ALV-Fälle möglich. Dies hat für den betroffenen Patienten und seine Familie unmittelbare Auswirkung. In ausgewählten Fällen bieten wir optional weiterführende Diagnostik kostenfrei an (s.u.).

Fragestellungen:

1. Wie hoch ist die Inzidenz des akuten Leberversagens im Kindesalter in Deutschland?
2. Wie ist die altersabhängige Verteilung derselben?
3. Wie hoch ist die Inzidenz eines rezidivierenden Leberversagens?
4. Wie ist die ätiologische Verteilung des akuten Leberversagens?
5. Welcher Anteil der akuten Leberversagen bleibt ätiologisch ungeklärt?
6. Ist eine Subgruppierung insbesondere der Patienten mit ungeklärtem ALV anhand von klinischen, laborchemischen und histologischen Parametern möglich?
7. Wie ist die Prognose von Kindern mit ALV in Abhängigkeit von der ätiolog. Entität?

Falldefinition:

Kinder und Jugendliche **vor dem 18. Geburtstag**, die folgende Kriterien eines neu diagnostizierten akuten Leberversagens erfüllen:

1. Biochemischer Nachweis einer akuten Leberschädigung (GPT/GOT/Bilirubin erhöht) **UND**
2. Koagulopathie mit $\text{INR} \geq 1.5$ + Enzephalopathie *oder* $\text{INR} \geq 2.0$ **UND**
3. Koagulopathie nicht durch Vitamin K korrigierbar

Ausschlusskriterien: Bekannte chronische Leberkrankheit • Multiorganversagen nach Herzchirurgie oder ECMO • Z.n. Organ- oder Knochenmarkstransplantation • Akutes Trauma

Logistik: Nach der Meldung eines Falles erfolgt der Versand eines Fragebogens durch die ESPED-Zentrale in Düsseldorf mit Fragen zur klinischen Präsentation, Labordiagnostik, Therapie und Verlauf. Für Fragen steht Ihnen die Studienleitung jederzeit gerne zur Verfügung.

Optionales Angebot: Bei unklarem ALV kostenfreie weiterführende infektiologische und metabolische Diagnostik sowie Exom-Sequenzierung durch das Dietmar-Hopp Stoffwechszentrum Heidelberg in Kooperation mit dem Institut für Humangenetik der TU München und dem Institut für Virologie am Universitätsklinikum Bonn. Möglichst Probenasservierung aus der Krise (Serum-Vollblut 1-2ml, EDTA-Vollblut 2-3ml, Trockenblutkarte, Urin 5-10ml). Für die Genetik wird 2-5ml EDTA-Vollblut (unabhängig der Krise) benötigt. Eine spezifische Einverständniserklärung ist notwendig (wird nach Kontaktaufnahme bereitgestellt). Die Befunde werden schriftlich mitgeteilt. Vor Probenversand bitte Absprache mit einem der Ansprechpartner: Dr. Staufner (s. Studienleitung), Dr. Lenz (Tel.: 06221-56 35788, Dominic.Lenz@med.uni-heidelberg.de).

Literatur:

1. Narkewicz MR, Dell Olio D, Karpen SJ et al. (2009). "Pattern of diagnostic evaluation for the causes of pediatric acute liver failure: an opportunity for quality improvement." *J Pediatr* 155(6): 801-806 e801.
2. Squires RH Jr., Shneider BL, Bucuvalas J et al. (2006). "Acute liver failure in children: the first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group." *J Pediatr* 148(5): 652-658.
3. Strauss A, Grabhorn E, Sornsakrin M et al. (2009). "Liver transplantation for fulminant hepatic failure in infancy: A single center experience." *Pediatr Transplantation* 2009; 13: 838-842.
4. Sundaram SS, Alonso EM, Narkewicz MR et al. (2011). "Characterization and outcomes of young infants with acute liver failure." *J Pediatr* 159(5): 813-818 e811.
5. Devictor DL, Desplanques D, Debray Y et al. (1992). "Emergency liver transplantation for fulminant liver failure in infants and children." *Hepatology* 16(5): 1156-1162.
6. Durand P, Debray D, Mandel R et al. (2001). "Acute liver failure in infancy: a 14-year experience of a pediatric liver transplantation center." *J Pediatr* 139(6): 871-876.
7. Farmer DG, Venick RS, McDiarmid SV et al. (2009). "Fulminant hepatic failure in children: superior and durable outcomes with liver transplantation over 25 years at a single center." *Ann Surg* 250(3): 484-493.
8. Haack TB, Staufner C, Koepke MG et al. (2015). "Biallelic Mutations in *NBAS* Cause Recurrent Acute Liver Failure with Onset in Infancy." *Am J Hum Genet* 97: 163-169.