

Lo screening dell'atresia biliare

TABIANO XIX

19 - 20 Febbraio 2010

**FARE
O
NON FARE**

**Giuseppe Maggiore
Unità di Gastroenterologia ed Epatologia
Dipartimento di Pediatria - AOU Pisana
Pisa**

**MEDICO
E BAMBINO**

Le vaccinazioni rappresentano uno strumento irrinunciabile

- ✓ Ma questo non può essere accettato come un postulato; ogni vaccino deve essere valutato alla luce delle migliori evidenze disponibili prendendo in considerazione solo lavori di buona qualità scientifica.
- ✓ Non è detto che un vaccino efficace per la protezione individuale debba essere raccomandato per la popolazione (*PNV 2005-07 pag.30*)
- ✓ Saranno necessarie in questo caso precise valutazioni sul peso sociale della malattia in quel territorio e sulla reale capacità del vaccino di ridurre tale peso, sugli effetti a breve e a lungo termine, sulle priorità di intervento nei termini di costo\opportunità
- ✓ Io credo che per quanto attiene al vaccino antipneumococcico NON ci sia stato il rispetto di tutti questi passaggi.

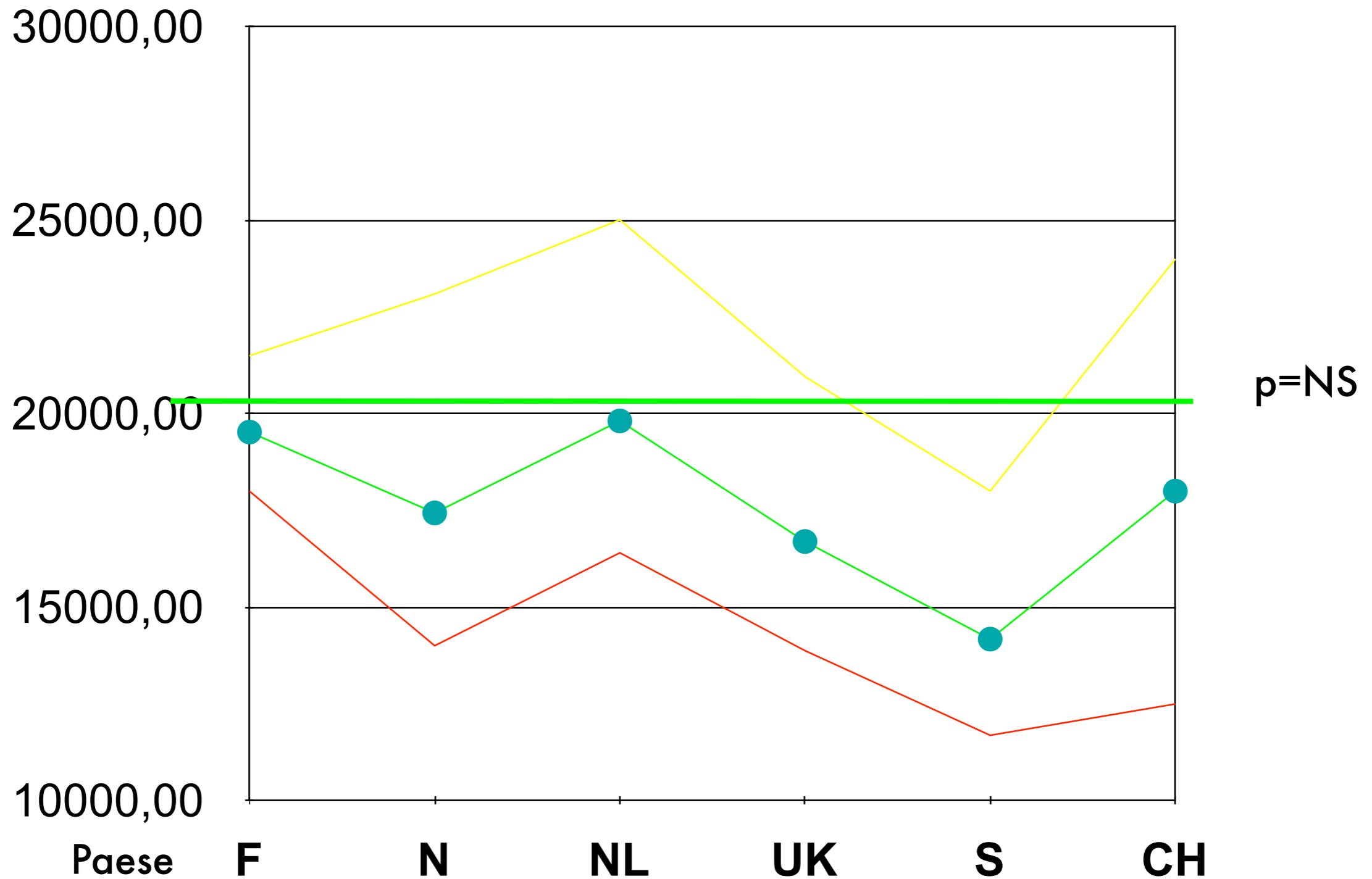
Atresia biliare



Atresia biliare

- Colangiopatia infiammatoria e fibrosante di causa sconosciuta
- Esito in stenosi e/o obliterazione, segmentaria e/o diffusa delle vie biliari intra ed extraepatiche
- Esordio perinatale
- Rara, circa 1: 18.000; circa 40 casi/anno in Italia
- Evoluzione spontanea: fatale nel 90% dei casi entro i 2-5 anni di vita

Epidemiologia: incidenza in Europa



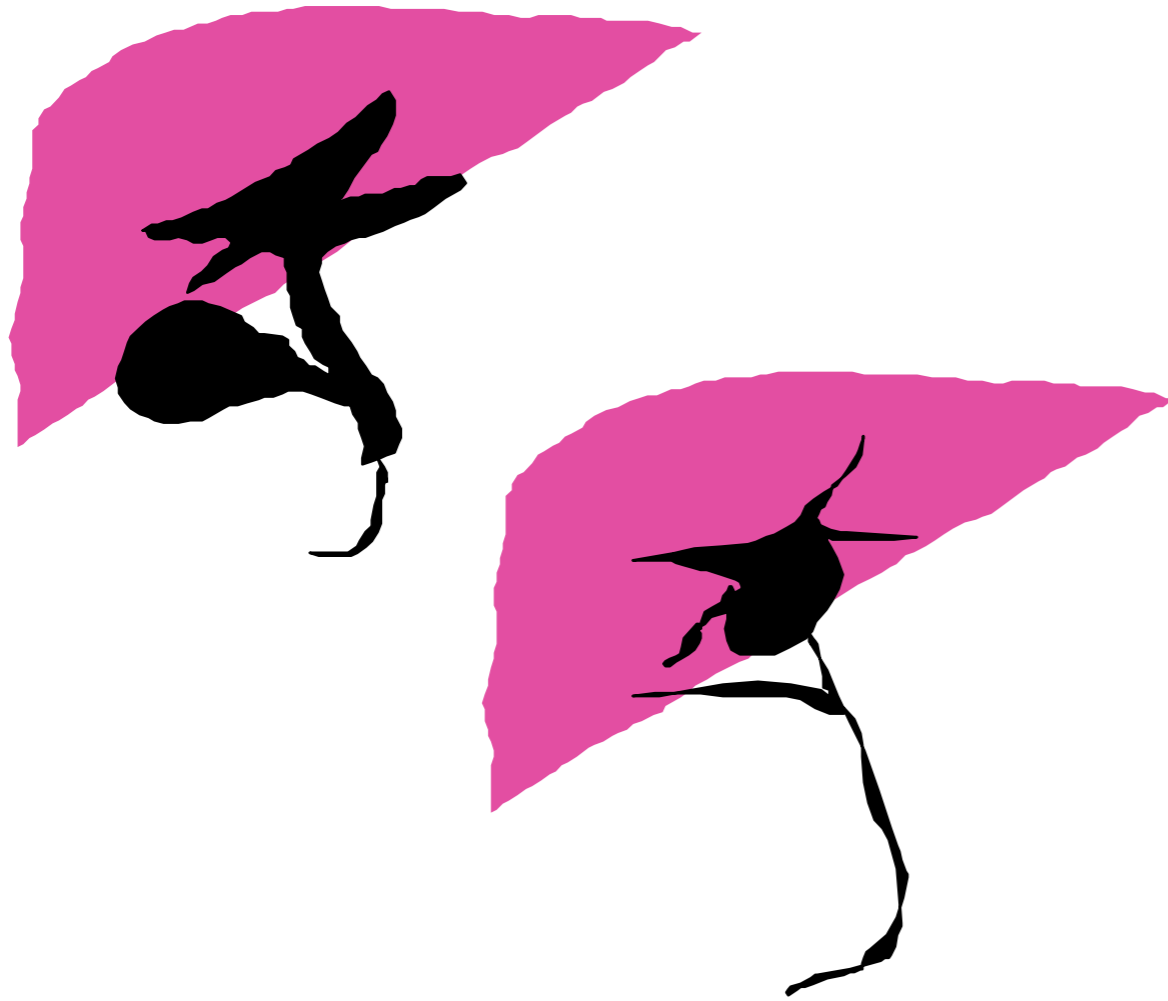
Paese	F	N	NL	UK	S	CH
N casi	421	64	89	93	85	48



Varietà anatomiche di atresia biliare

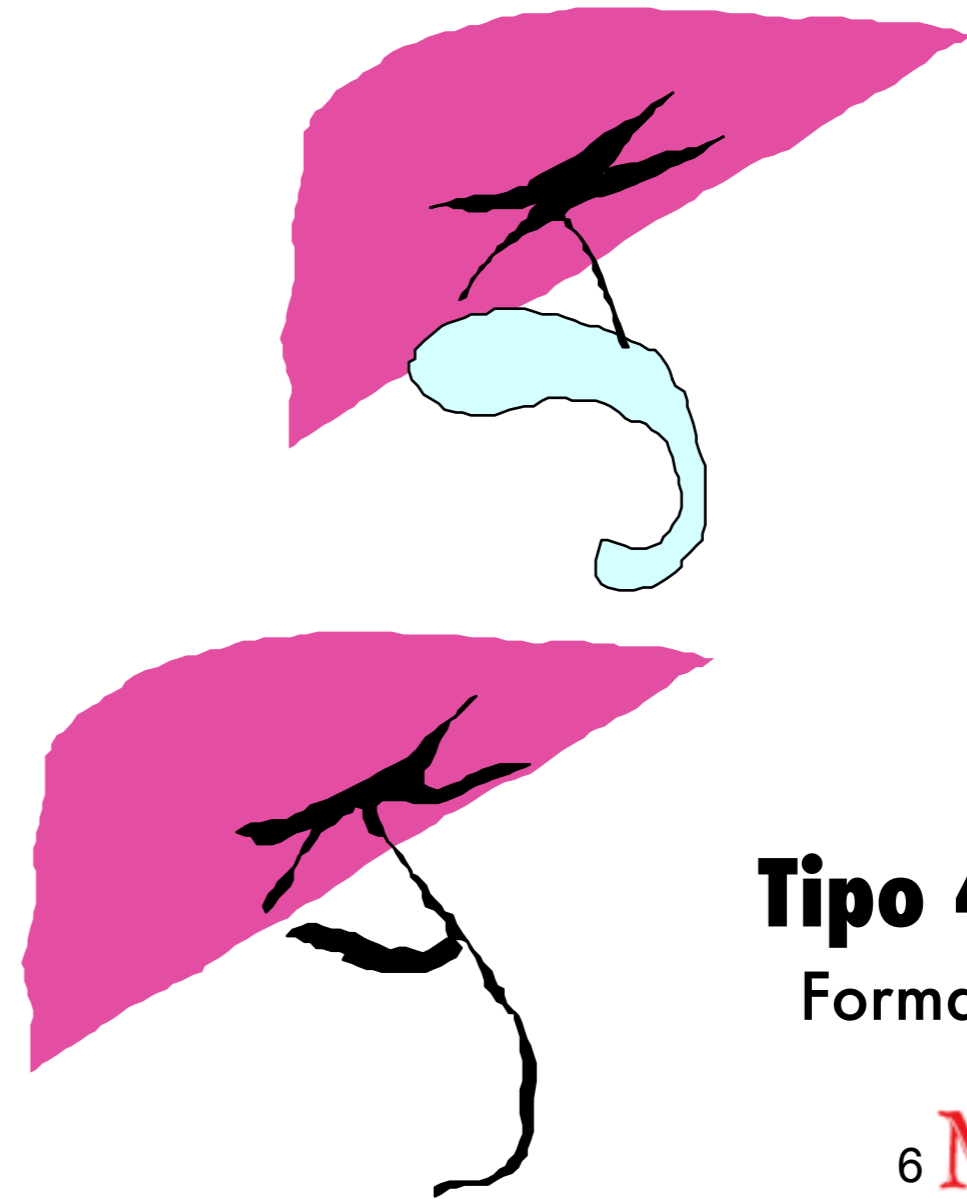
Tipo 1 (3%)

Atresia del coledoco



Tipo 2 (6%)

Cisti ilare comunicante con vie biliari intraepatiche distrofiche



Tipo 3 (19%)

Colecisti, cistico e coledoco pervi

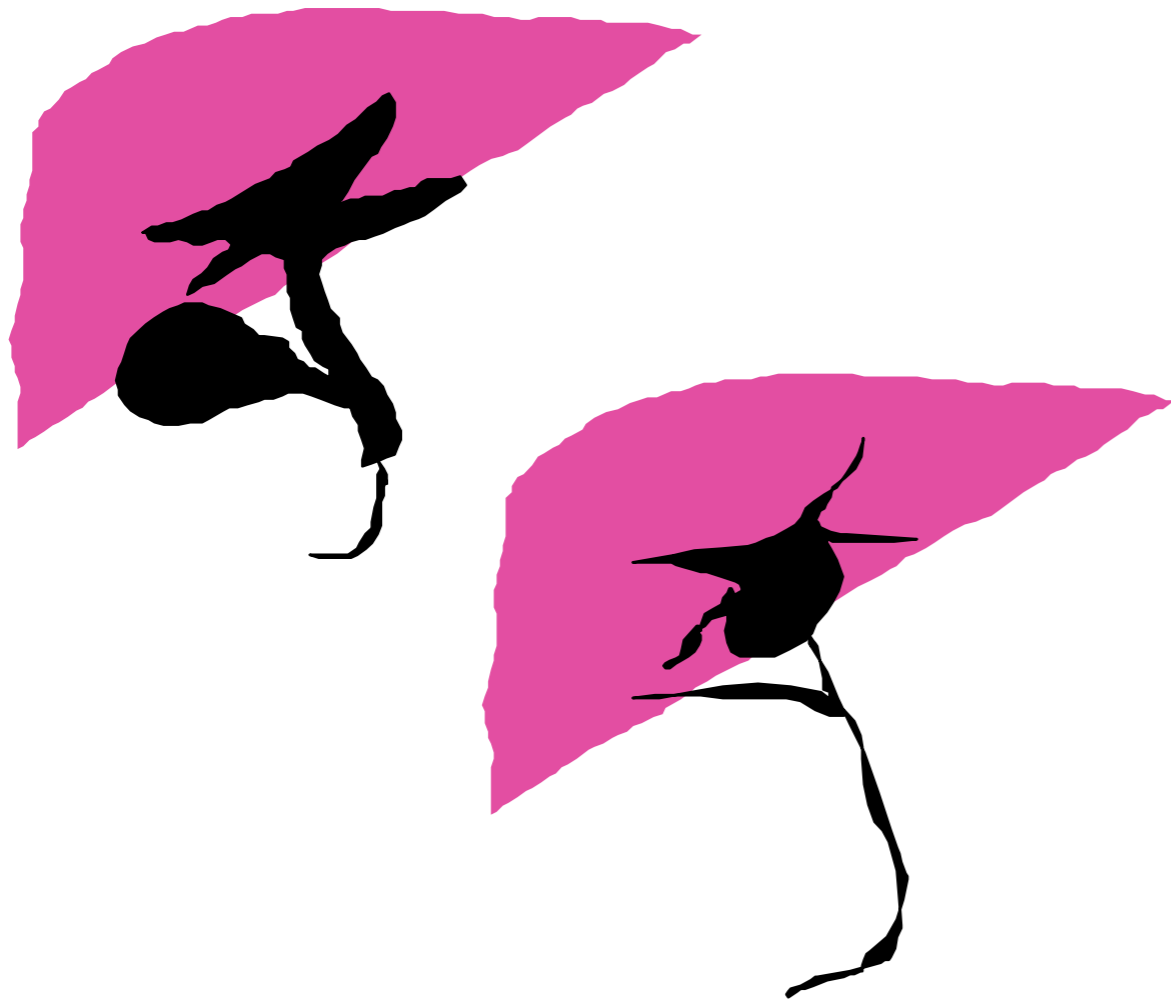
Tipo 4 (72%)

Forma completa

Varietà anatomiche di atresia biliare

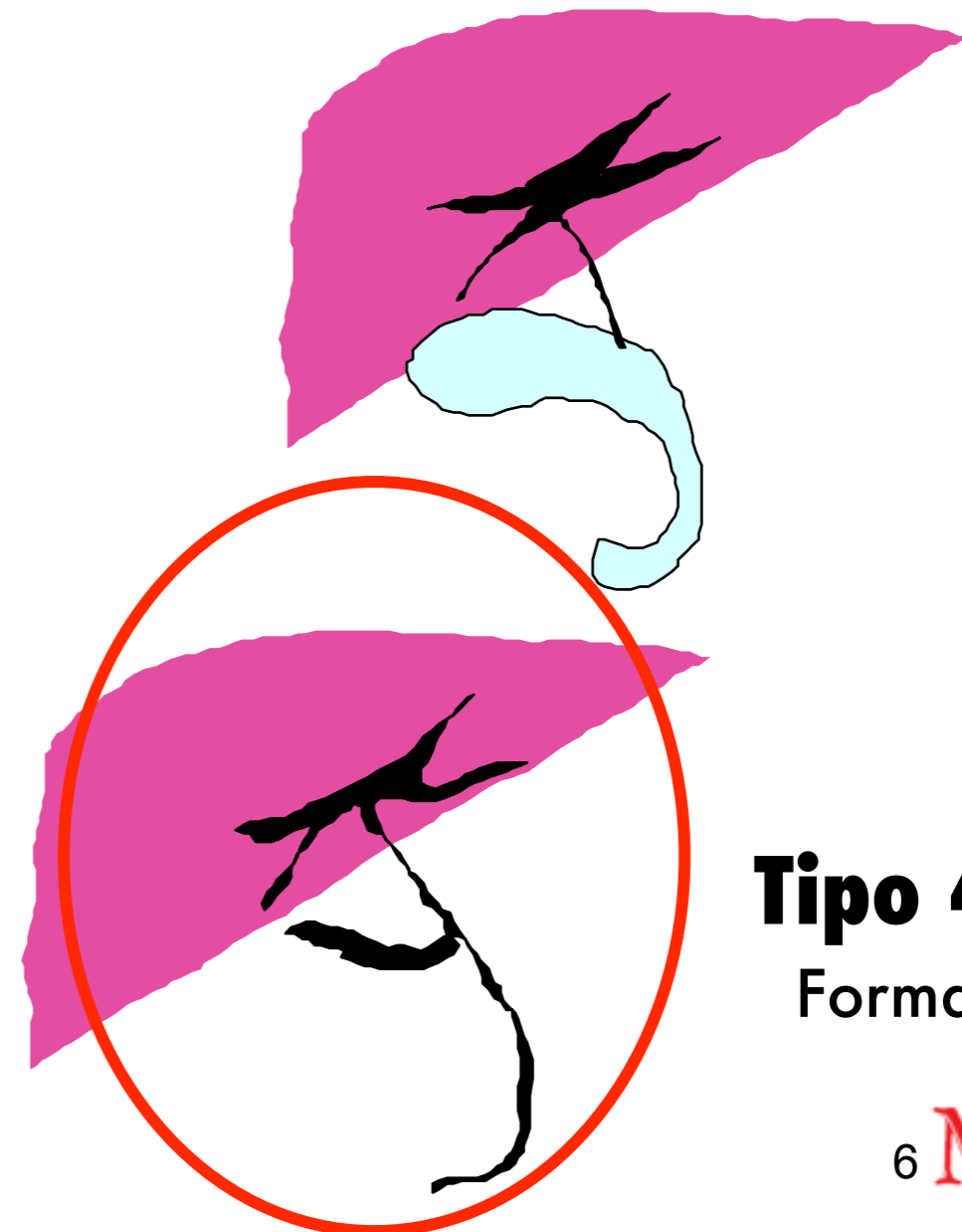
Tipo 1 (3%)

Atresia del coledoco



Tipo 2 (6%)

Cisti ilare comunicante con vie biliari intraepatiche distrofiche



Tipo 3 (19%)

Colecisti, cistico e coledoco pervi

Tipo 4 (72%)

Forma completa

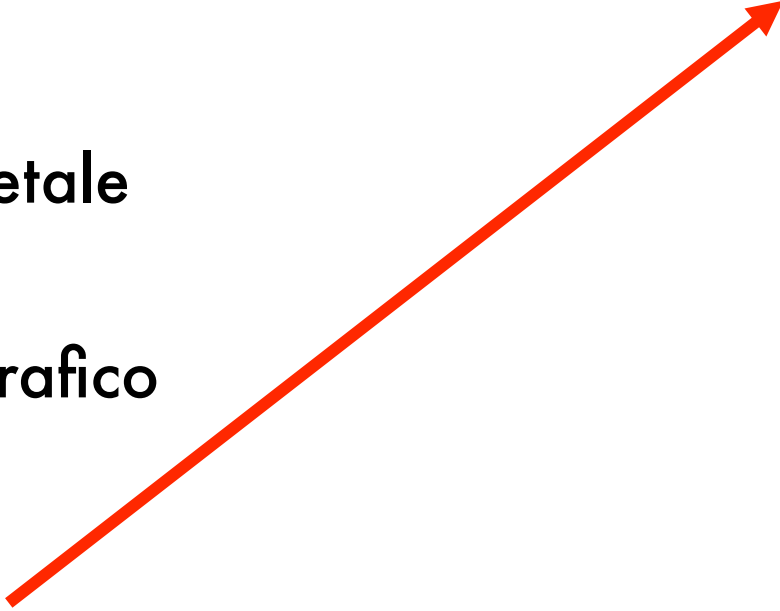
Atresia biliare: esordio

Prenatale

- Bassa attività γ GT nel liquido amniotico
- Elevata attività γ GT nel sangue fetale
- Sorveglianza di un reperto ecografico prenatale:
 - immagine ipoecogena dell'ilo epatico
 - assenza di immagine colecistica

Atresia biliare: esordio

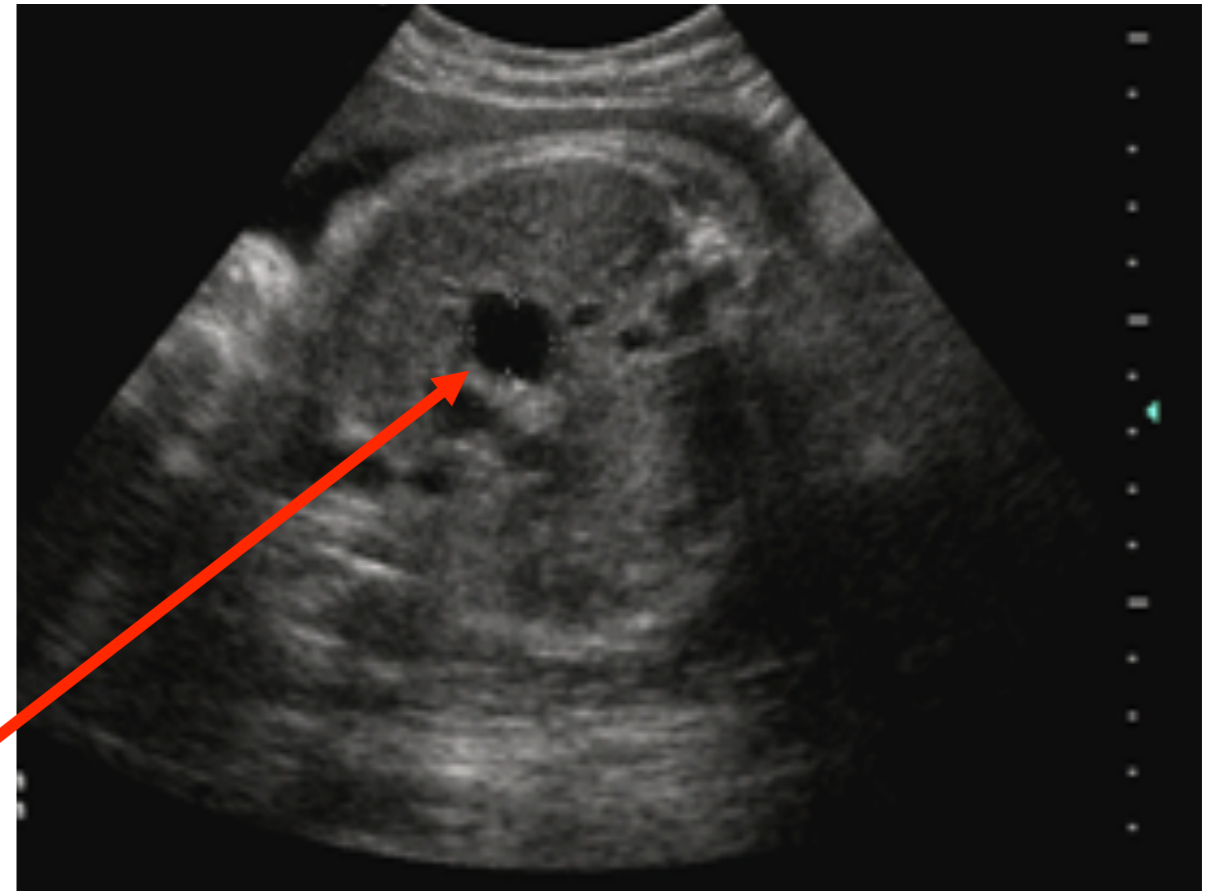
Prenatale

- Bassa attività γ GT nel liquido amniotico
 - Elevata attività γ GT nel sangue fetale
 - Sorveglianza di un reperto ecografico prenatale:
 - immagine ipoecogena dell'ilo epatico
 - assenza di immagine colecistica
- 

Atresia biliare: esordio

Prenatale

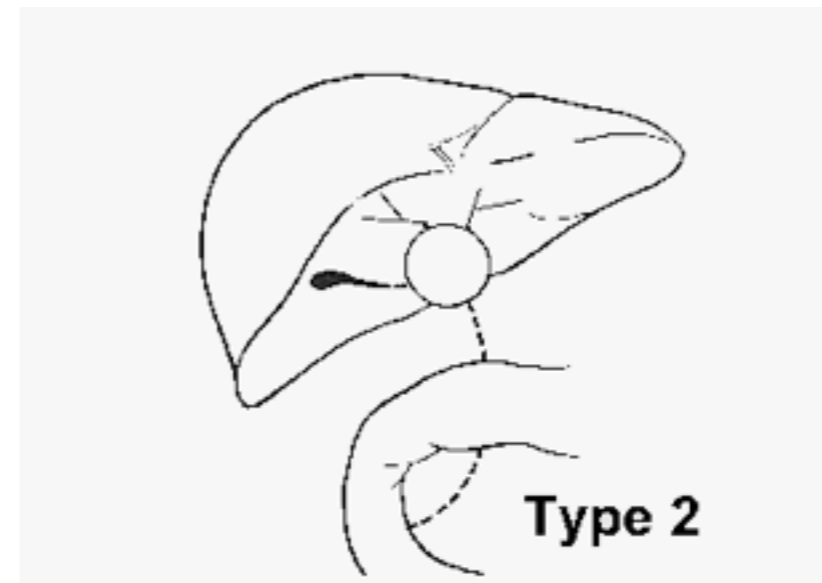
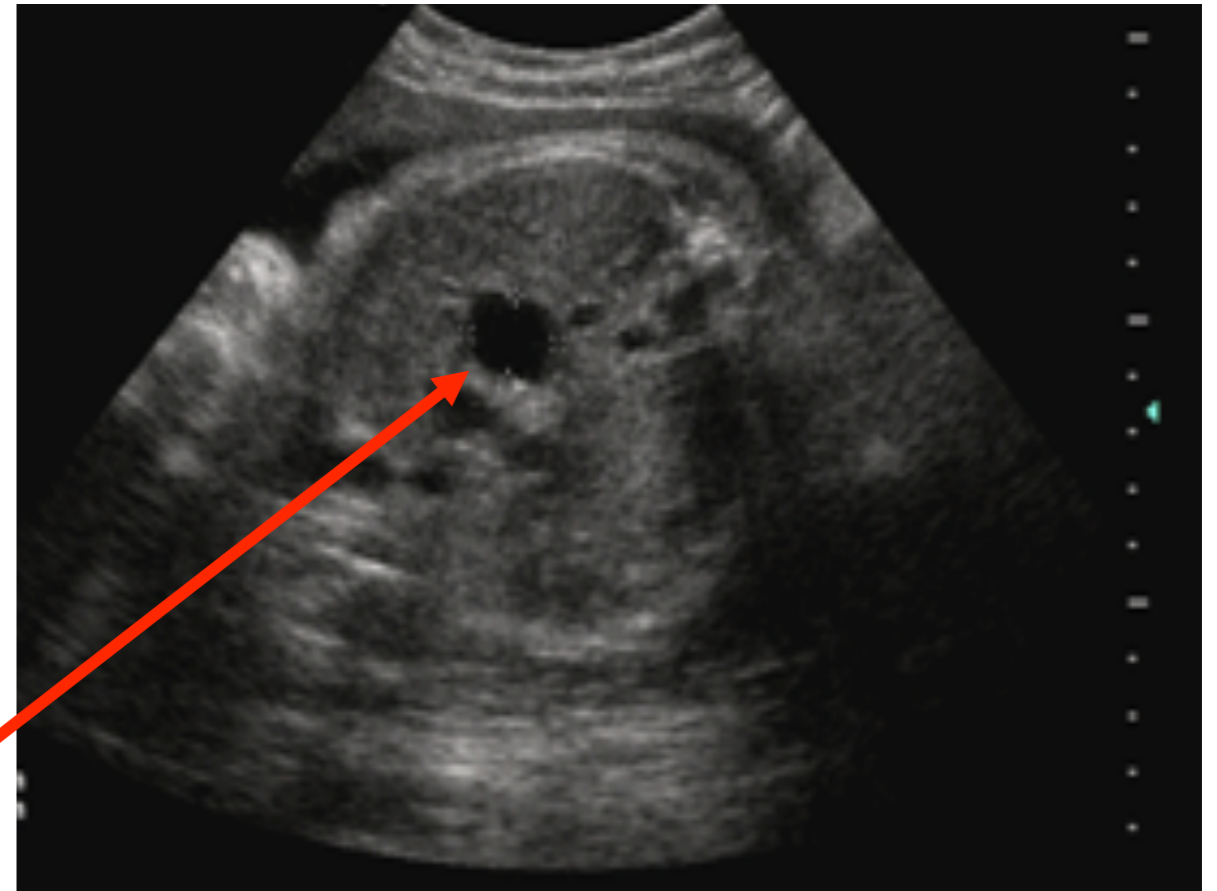
- Bassa attività γ GT nel liquido amniotico
- Elevata attività γ GT nel sangue fetale
- Sorveglianza di un reperto ecografico prenatale:
 - immagine ipoecogena dell'ilo epatico
 - assenza di immagine colecistica



Atresia biliare: esordio

Prenatale

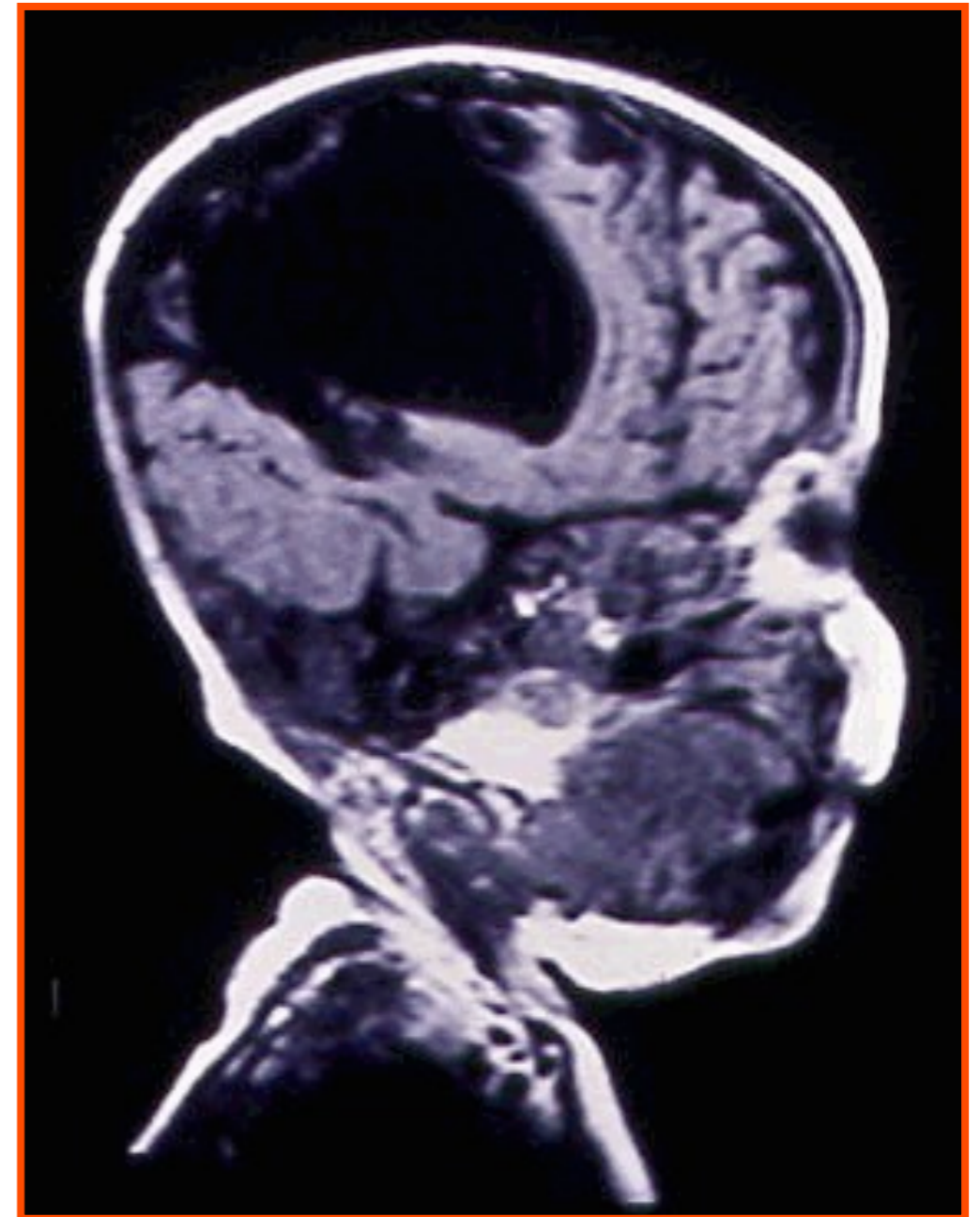
- Bassa attività γ GT nel liquido amniotico
- Elevata attività γ GT nel sangue fetale
- Sorveglianza di un reperto ecografico prenatale:
 - immagine ipoecogena dell'ilo epatico
 - assenza di immagine colecistica



Atresia biliare: esordio

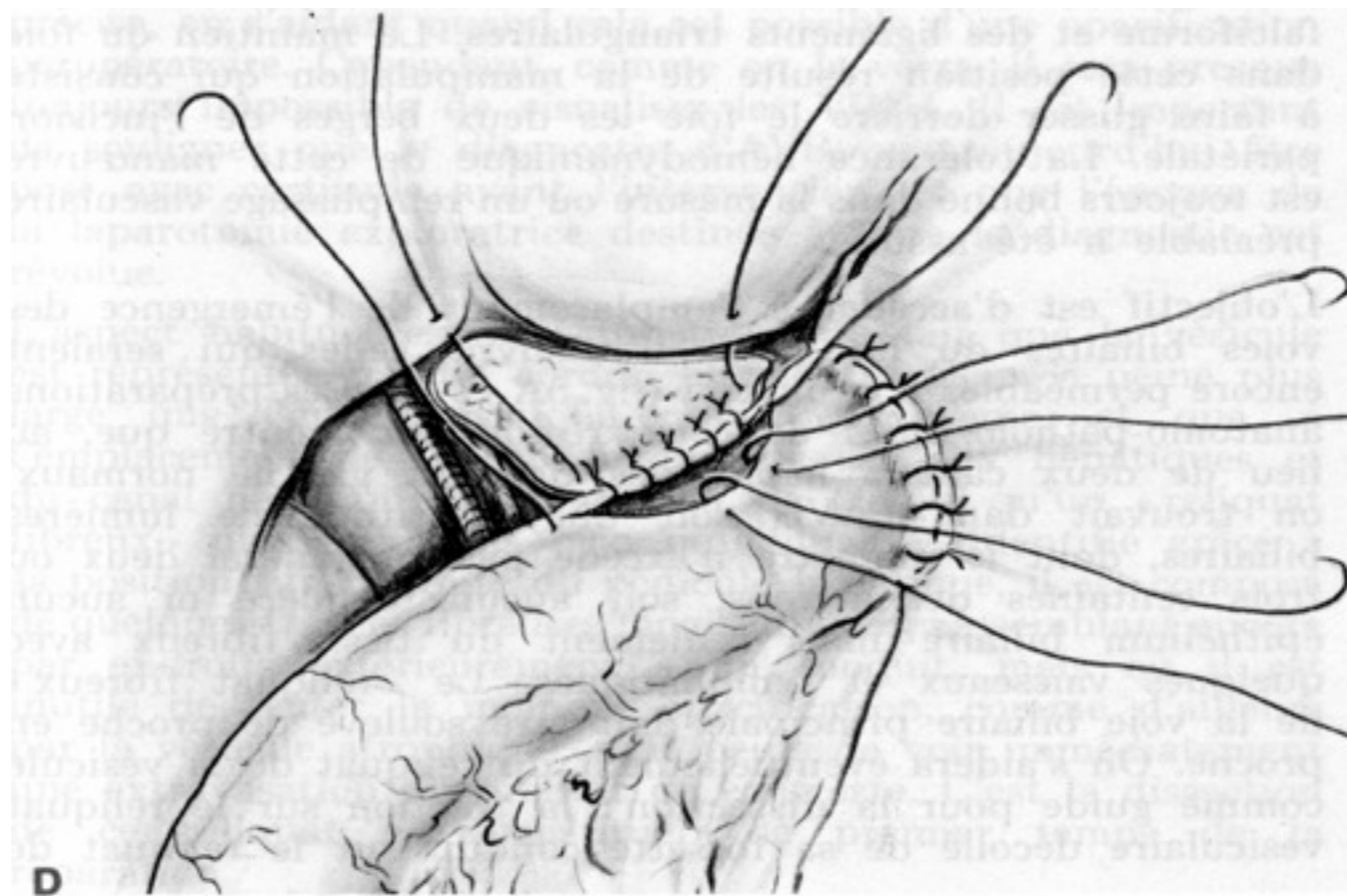
Postnatale

- tra 4 e 6 settimane con un ittero colestatico
- esordio drammatico con emorragia endocranica



Il trattamento? Sequenziale!

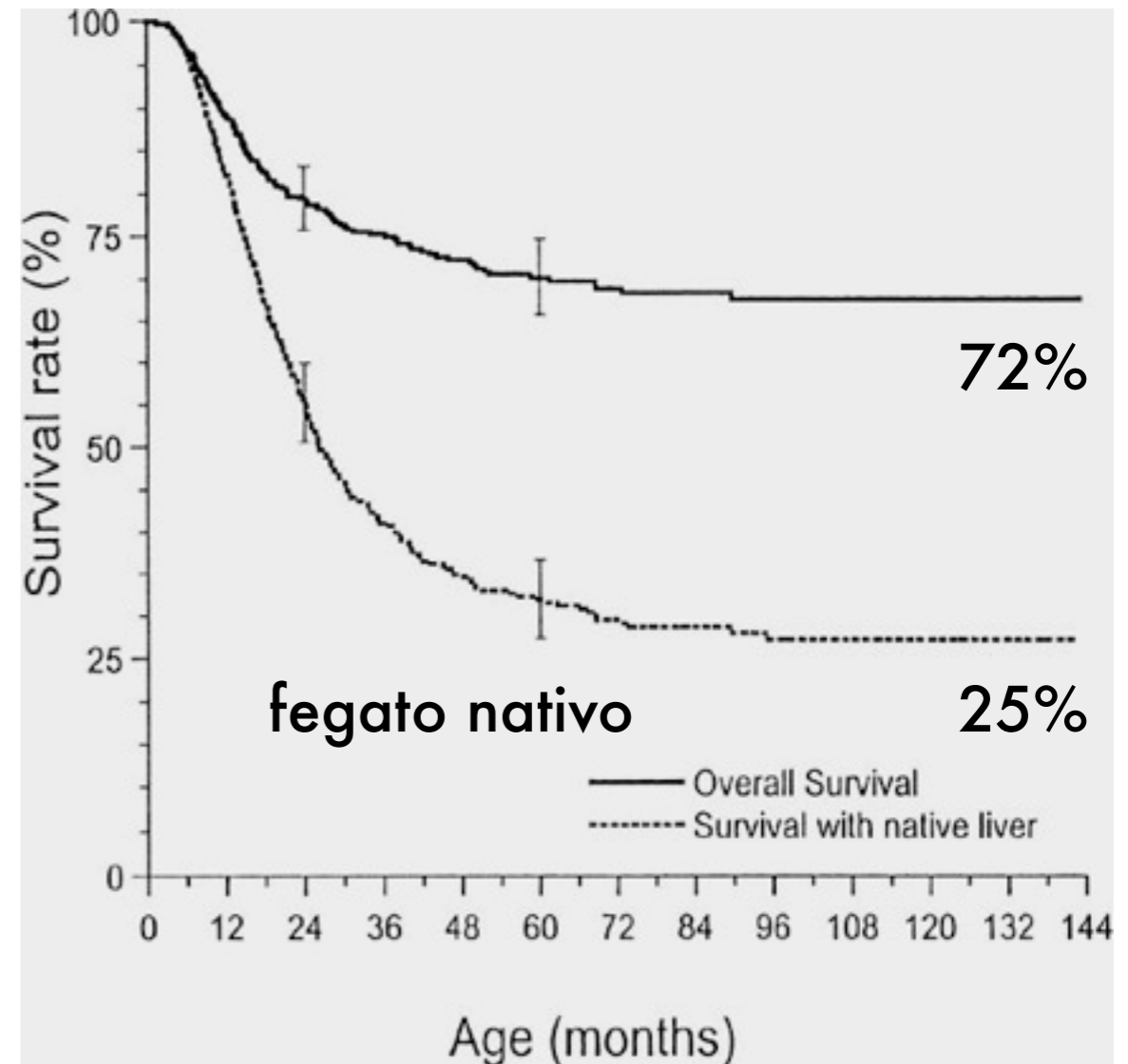
- Periodo neonatale (in urgenza!): **Intervento di Kasai (epatoportoenterostomia)**



- In caso di mancato ristabilimento del flusso biliare e/o di complicanze della cirrosi biliare: **Trapianto di fegato**

Fattori prognostici significativi di sopravvivenza a 10 anni

- Peculiarità anatomiche
 - Atresia tipo 2 e 3
 - Polisplenia
 - Severità della fibrosi
- Realizzazione di una epatoportoenterostomia
- Età all'intervento < 45 g
- Accessibilità al trapianto
- Esperienza dei centri di chirurgia



Prognosis of Biliary Atresia in the Era of Liver Transplantation:
French National Study From 1986 to 1996

CHRISTOPHE CHARDOT,¹ MATTHIEU CARTON,² NATHALIE SPIRE-BENDELAC,³ CHRISTOPHE LE POMMELET,¹ JEAN-LOUIS GOLMARD,⁴
AND BERTRAN AUVERT²

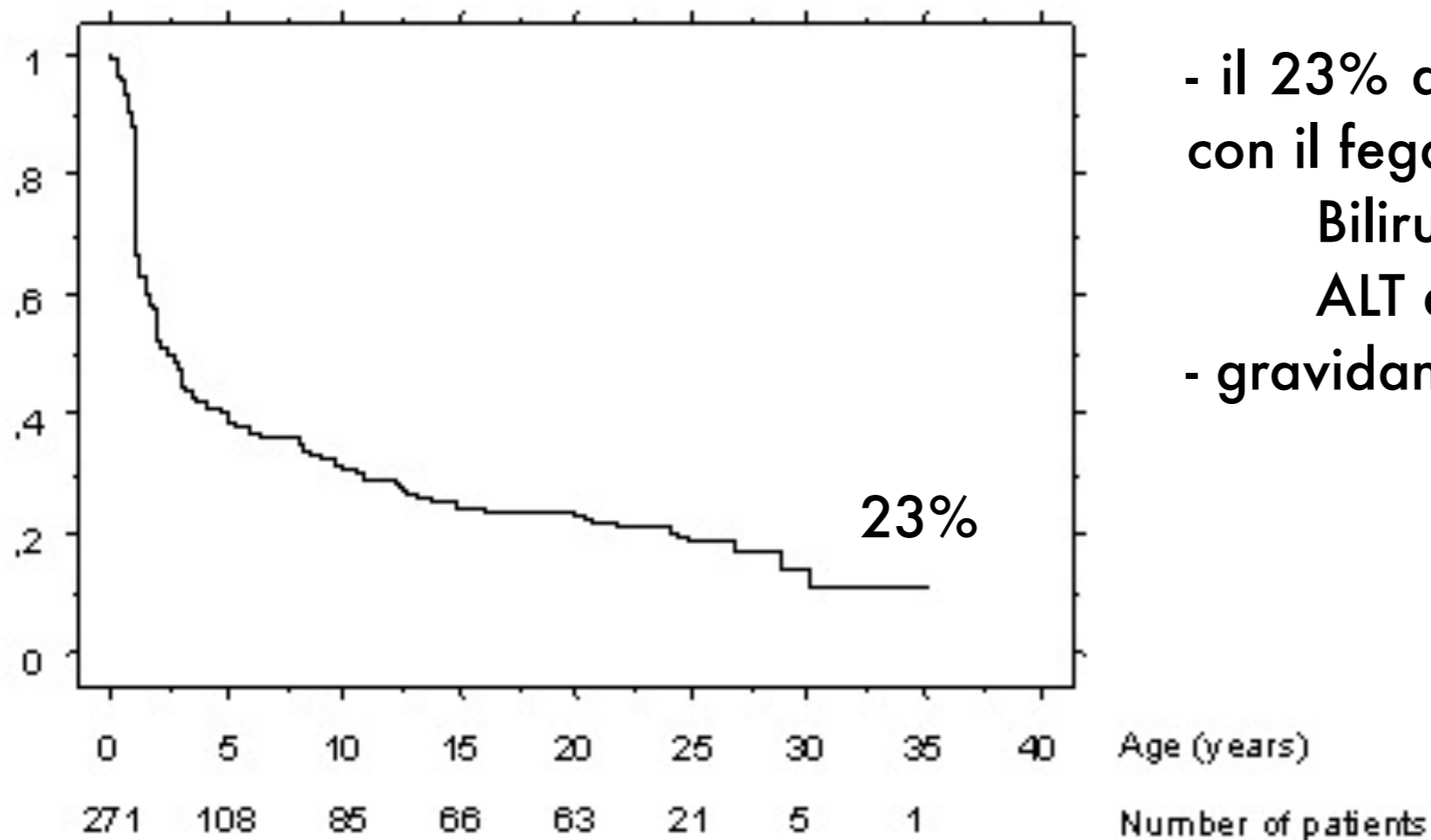
Sopravvivenza a 20 anni col fegato nativo

Outcome in Adulthood of Biliary Atresia: a Study of 63 Patients Who Survived for Over 20 Years With Their Native Liver

Panayotis Lykavieris,¹ Christophe Chardot,² Maroun Sokhn,¹ Frédéric Gauthier,² Jacques Valayer,² and Olivier Bernard¹

Lykavieris P, Hepatology 2005, 41:366

Survival with native liver



- il 23% di 271 pazienti (63) sopravvive con il fegato nativo >20 anni
 - Bilirubina <17 mmol/l: n=21
 - ALT e γ GT N: n=12
- gravidanze: n=7 (9 figli)

Complicanze a 20 anni col fegato nativo

Outcome in Adulthood of Biliary Atresia: a Study of 63 Patients Who Survived for Over 20 Years With Their Native Liver

Panayotis Lykiavieris,¹ Christophe Chardot,² Maroun Sokhn,¹ Frédéric Gauthier,² Jacques Valayer,² and Olivier Bernard¹

Lykiavieris P, Hepatology 2005, 41:366

Table 3. Hepatic Complications in 63 Patients Who Survived With Their Native Liver for 20 Years or More After Surgery for Biliary Atresia

Complication	Number of Patients
Pruritus	13
Total serum bilirubin concentration >17 $\mu\text{mol/L}$	42
Prothrombin time <70%	19
Cirrhosis	61
Portal hypertension	44
Gastrointestinal bleeding	20
Late bacterial cholangitis	19
Gallstones	6
Hepatopulmonary syndrome	1

Atresia biliare

Perché lo screening?

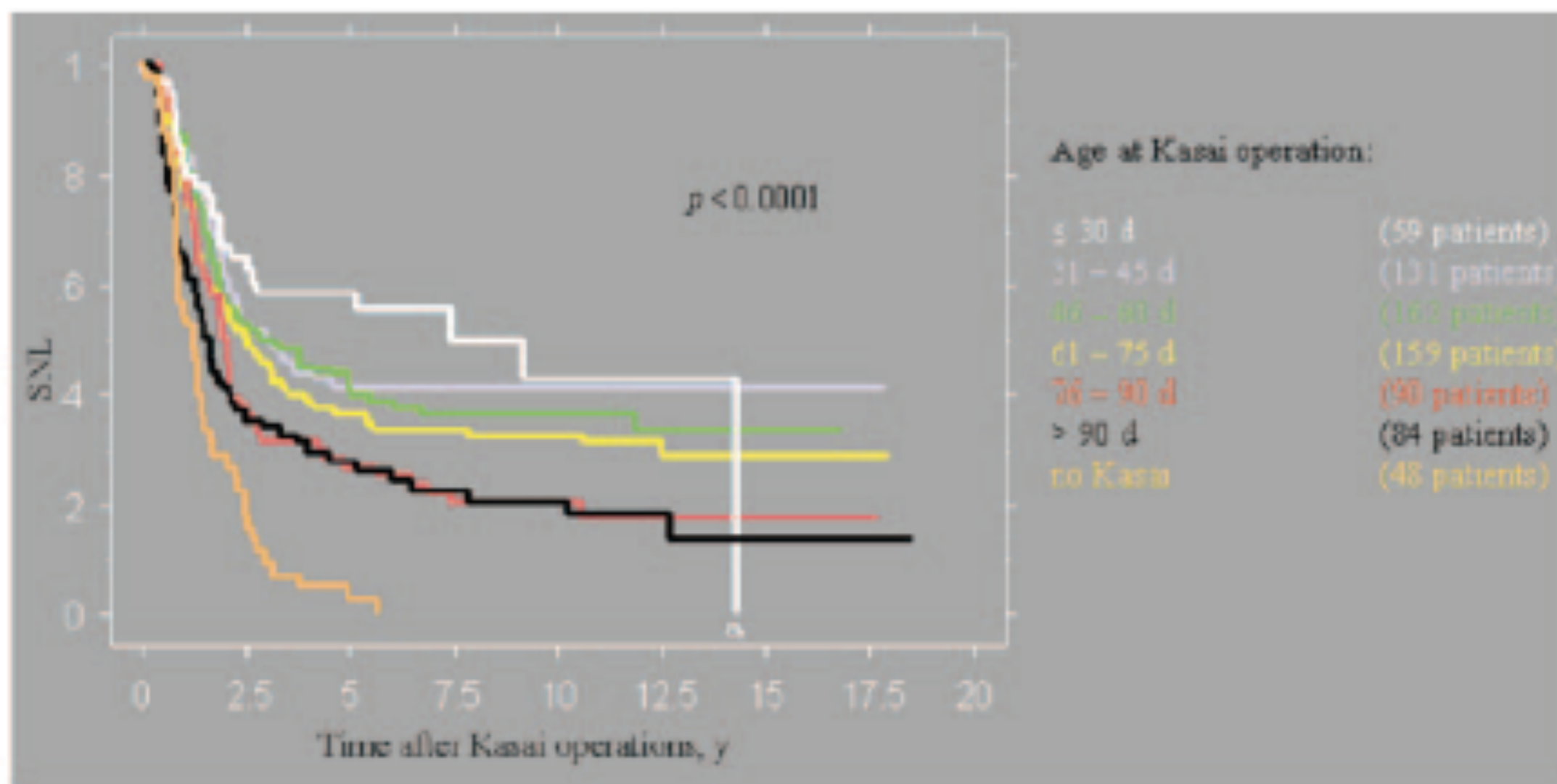
Impact of Age at Kasai Operation on Its Results in Late Childhood and Adolescence: A Rational Basis for Biliary Atresia Screening

Pediatrics 2009;123:1280–1286

Marie-Odile Serinet, MD^a, Barbara E. Wildhaber, MD, PhD^{a,b}, Pierre Broué, MD^a, Alain Lachaux, MD^a, Jacques Sarles, MD^a, Emmanuel Jacquemin, MD, PhD^a, Frédéric Gauthier, MD^a, Christophe Chardot, MD, PhD^{a,b}

^aFrench Observatory of Biliary Atresia, Le Kremlin, Bicêtre, Paris, France; ^bPediatric Surgery Unit, University of Geneva Children's Hospital, Geneva, Switzerland

- sopravvivenza con fegato nativo (SNL) si riduce significativamente con l'aumento dell'età della Kasai ($p < .001$)
- migliori risultati se la Kasai è effettuata <30 giorni (*linea bianca*)
- ciononostante pazienti operati >90 giorni conservano un 13% di possibilità di SNL fino all'adolescenza (*linea nera*)



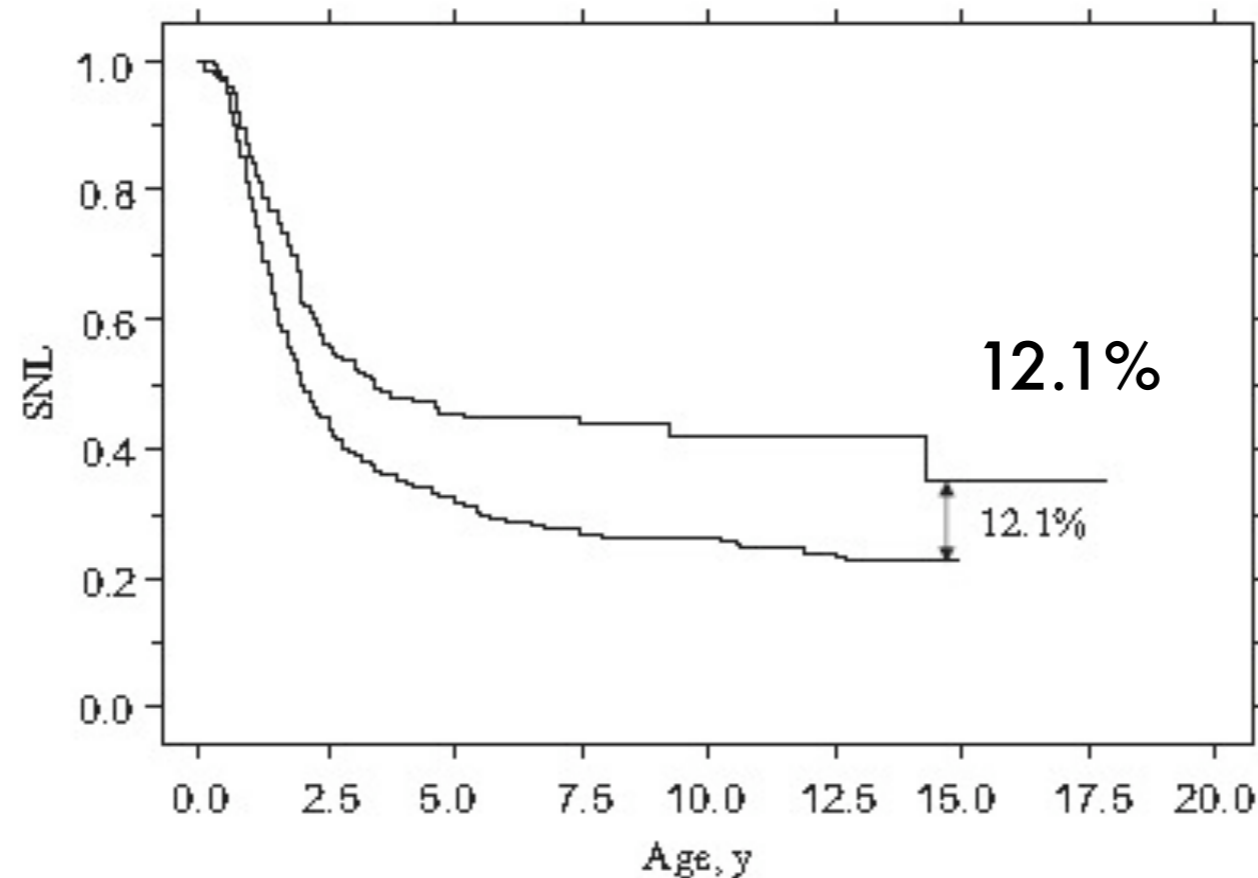
Impact of Age at Kasai Operation on Its Results in Late Childhood and Adolescence: A Rational Basis for Biliary Atresia Screening

Pediatrics 2009;123:1280–1286

Marie-Odile Serinet, MD^a, Barbara E. Wildhaber, MD, PhD^{a,b}, Pierre Broué, MD^a, Alain Lachaux, MD^a, Jacques Sarles, MD^a, Emmanuel Jacquemin, MD, PhD^a, Frédéric Gauthier, MD^a, Christophe Chardot, MD, PhD^{a,b}

^aFrench Observatory of Biliary Atresia, Le Kremlin, Bicêtre, Paris, France; ^bPediatric Surgery Unit, University of Geneva Children's Hospital, Geneva, Switzerland

Differenza di sopravvivenza a 15 anni con il fegato nativo tra i pazienti operati <45 o >45 gg



- 4.5 trapianti di fegato pediatrici potrebbero essere risparmiati ogni anno in Francia per una spesa di circa 500.000 euro per anno (5.7% dei trapianti pediatrici)

Impact of Age at Kasai Operation on Its Results in Late Childhood and Adolescence: A Rational Basis for Biliary Atresia Screening

Pediatrics 2009;123:1280–1286

Marie-Odile Serinet, MD^a, Barbara E. Wildhaber, MD, PhD^{a,b}, Pierre Broué, MD^a, Alain Lachaux, MD^a, Jacques Sarles, MD^a, Emmanuel Jacquemin, MD, PhD^a, Frédéric Gauthier, MD^a, Christophe Chardot, MD, PhD^{a,b}

^aFrench Observatory of Biliary Atresia, Le Kremlin, Bicêtre, Paris, France; ^bPediatric Surgery Unit, University of Geneva Children's Hospital, Geneva, Switzerland

Nessuna variazione significativa dell'età media della Kasai in 17 anni!

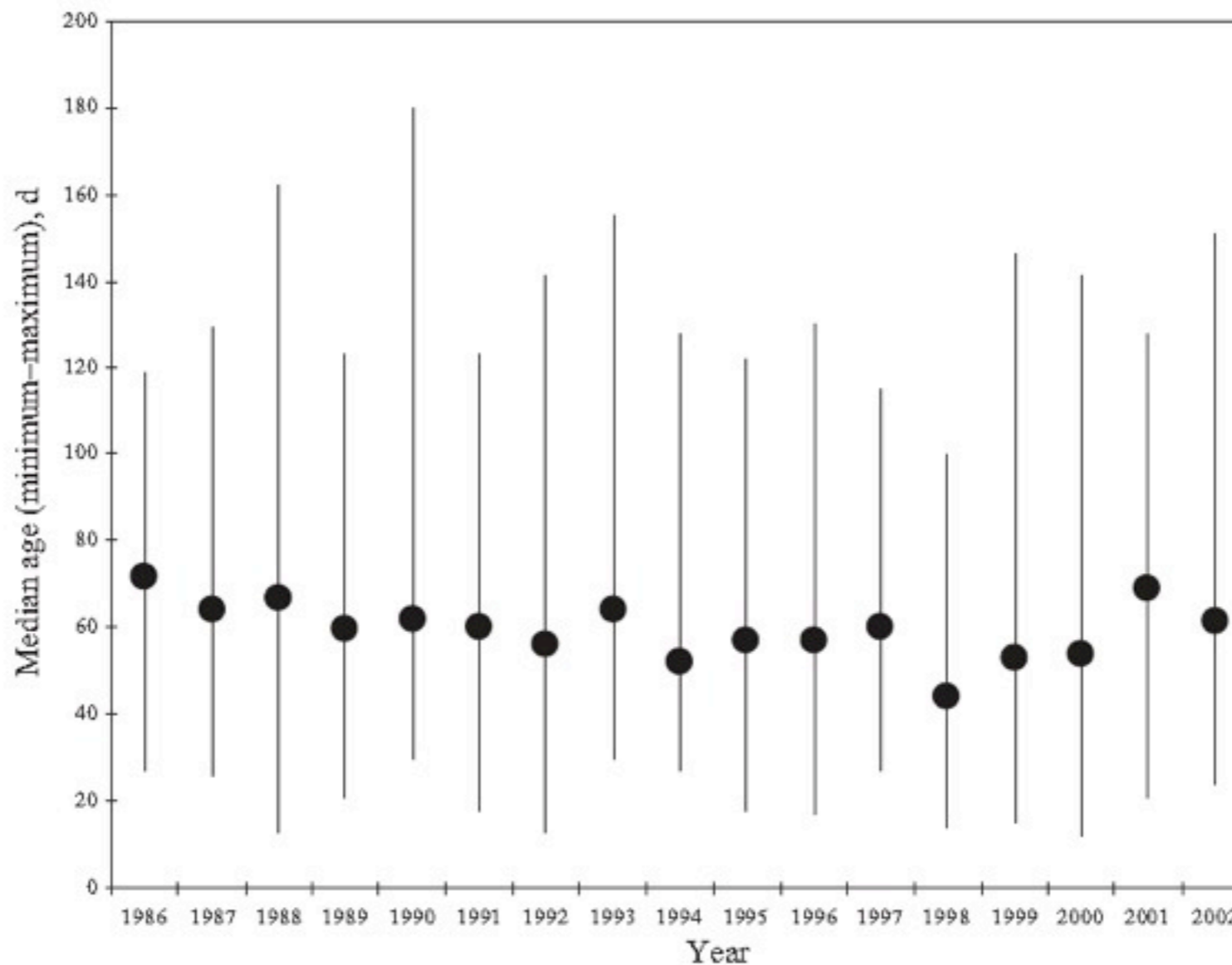


FIGURE 1

Age at Kasai operation from 1986 to 2002. No significant variation of age at Kasai operation was observed during the 17 years of the study.

Atresia biliare

Quale strategia di screening?

Atresia biliare: quale strategia di screening?

Case finding: obiettivo = diagnosi < 30 giorni

Screening prenatale

- Ecografia morfologica nel II° trimestre
 - Colecisti fetale visibile per via transvaginale nel 99.9 % dei casi tra 16 e 18 settimane
 - Cisti ilare
 - Assenza di visualizzazione colecistica, se confermata:
 - Agenesia isolata della colecisti
 - Fibrosi cistica
 - Dismorfie della colecisti
 - Colecisti levoposta
 - **Atresia biliare**

Reference values for γ -glutamyl-transferase in amniotic fluid in normal pregnancies

Ron Bardin^{1*}, David Danon¹, Ruth Tor², Reuven Mashiach¹, David Vardimon¹ and Israel Meizner¹

¹*Helen Schneider Hospital for Women, Rabin Medical Center, Petah Tiqwa, and Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel*

²*Clinical Biochemistry Laboratory, Rabin Medical Center, Petah Tiqwa, Israel*

DEFINING GGT REFERENCE VALUES FOR THE NORMAL POPULATION

705

Table 3—Comparison of the 5th and 95th Percentile by gestational week

Gestational week	GGT values (U/L) by Burc <i>et al.</i> , 2001		GGT values (U/L)		
	95th percentile	5th percentile	95th percentile	Mean	5th percentile
16	1270	235	2291	879	339
17	1010	267	1778	679	263
18	1012	185	1349	524	200
19	1140	92	1047	404	155
20	922 ^a	127 ^a	813	312	120
21			631	241	91
22	403	24	490	186	71

^a Calculations of 5th and 95th percentile were combined for 21 to 22 weeks.

Table 4—Multiple logistic regression findings for the relationship between log GGT levels and various clinical variables

were performed at 17 to 19 weeks. After 19 weeks, amniocentesis examinations usually decrease in num-

Valori di GGT nel liquido amniotico <5° centile sono suggestivi di atresia biliare

Atresia biliare: quale screening?

Screening prenatale

- Ecografia morfologica nel II° trimestre
 - Cisti ilare → sospetta AB
 - Mancata visualizzazione colecistica



Amniocentesi con dosaggio delle GGT nel liquido amniotico

Se < 5° centile → sospetta AB

Atresia biliare: quale screening?

Screening post-natale

- Identificazione precoce (<4a settimana) degli itteri colestatici del neonato
 - Campagne di informazione nei nidi/neonatalogie
 - Note sul colore delle feci nel libretto sanitario del neonato
- Iter diagnostico definito in un limitato numero di centri
- Limitazione dei centri chirurgici autorizzati alla procedura/condivisione di procedure chirurgiche standardizzate

Atresia biliare: screening universale?

1995

Screening for biliary atresia

SIR—Biliary atresia affects 1 in 10 000–14 000 live-born infants world wide and is an intractable disease with a 10-year survival rate of 16% in Japan.¹ Survival is related to the age when a Kasai operation is done; early identification of affected infants is essential to allow effective surgery by age 8 weeks.² To identify infants who need investigation to exclude biliary atresia we are currently carrying out mass screening in Tochigi Prefecture, Japan, by use of a series of colour picture cards depicting normal and pale-pigmented stools (figure). We pass these cards to mothers after delivery at maternity hospitals. Just before the 1-month health check mothers are asked to compare the stool colour of their infants with 8 colours printed on the card. They are requested to fill in a corresponding number and to take the cards to their doctors. Doctors at the 1-month health check look for jaundice and check the stool colour when mothers report a number corresponding to a pale-pigmented stool (no 1–4) and call us if they consider the infants lack bile pigments in the stools.

Please write the appropriate number in the square below a few days before your baby's one-month health check, and do not forget to bring this card on the day of the health check.

1

2 The stool colour of your baby most resembles

3 No. _____

4 Date when you wrote the above number _____

5 Name of your baby _____

6 Birthdate of your baby _____

7 Name of the mother _____

8 The hospital where your baby was born _____

7 *Thank for your cooperation*

8 **Columns for the Doctor.**
When a mother chooses one of the numbers from 1 to 4, please fill up the following blanks after you see the infant.
Jaundice (none, mild, severe) _____
Stool colour you saw (No. _____)
If the number is from 1 to 4, please call us as soon as possible (Tel: 0285-44-2111).

Figure: English version of stool colour card (second edition)

Vol 345 • May 6, 1995

Incidenza di Atresia Biliare in Giappone 1:10.000

Screening for Biliary Atresia by Infant Stool Color Card in Taiwan

Shan-Ming Chen, MD^{a,b}, Mei-Hwei Chang, MD^a, Jung-Chieh Du, MD^a, Chieh-Chung Lin, MD^c, An-Chyi Chen, MD^d, Hung-Chang Lee, MD^e, Beng-Huat Lau, MD^f, Yao-Jong Yang, MD^g, Tzee-Chung Wu, MD^h, Chia-Hsiang Chu, MDⁱ, Ming-Wei Lai, MDⁱ, Huey-Ling Chen, MD, PhD^a, and the Taiwan Infant Stool Color Card Study Group

^aDepartment of Pediatrics, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan; ^bDepartment of Pediatrics, Chung Shan Medical University Hospital, Taichung, Taiwan;

Infant Stool Color Card

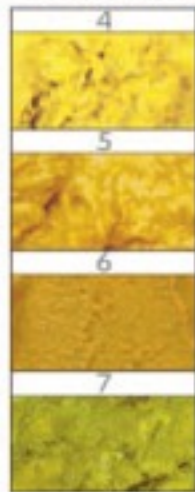
No. of Booklet: _____

Abnormal



It is essential to observe your baby's stool color continuously after discharge from a nursery. If the stool color resembles the numbers 1~3 (white, clay-colored, or light yellowish), the possibility on your baby suffering from biliary atresia is higher. Please take this card and your baby to consult a doctor as quickly as possible. Regardless of what the stool color is, please bring this card to your doctor at 30 days of age for health check. If the baby cannot go back for health check, please fill in the number of the color resembling your baby's stool, along with the following blanks, and mail this card to our registry center.

Normal



The baby's stool color is most like No. _____
Date of this kind of stool _____

Name of the baby _____ Birthday _____

Name of the mother _____ Tel. _____

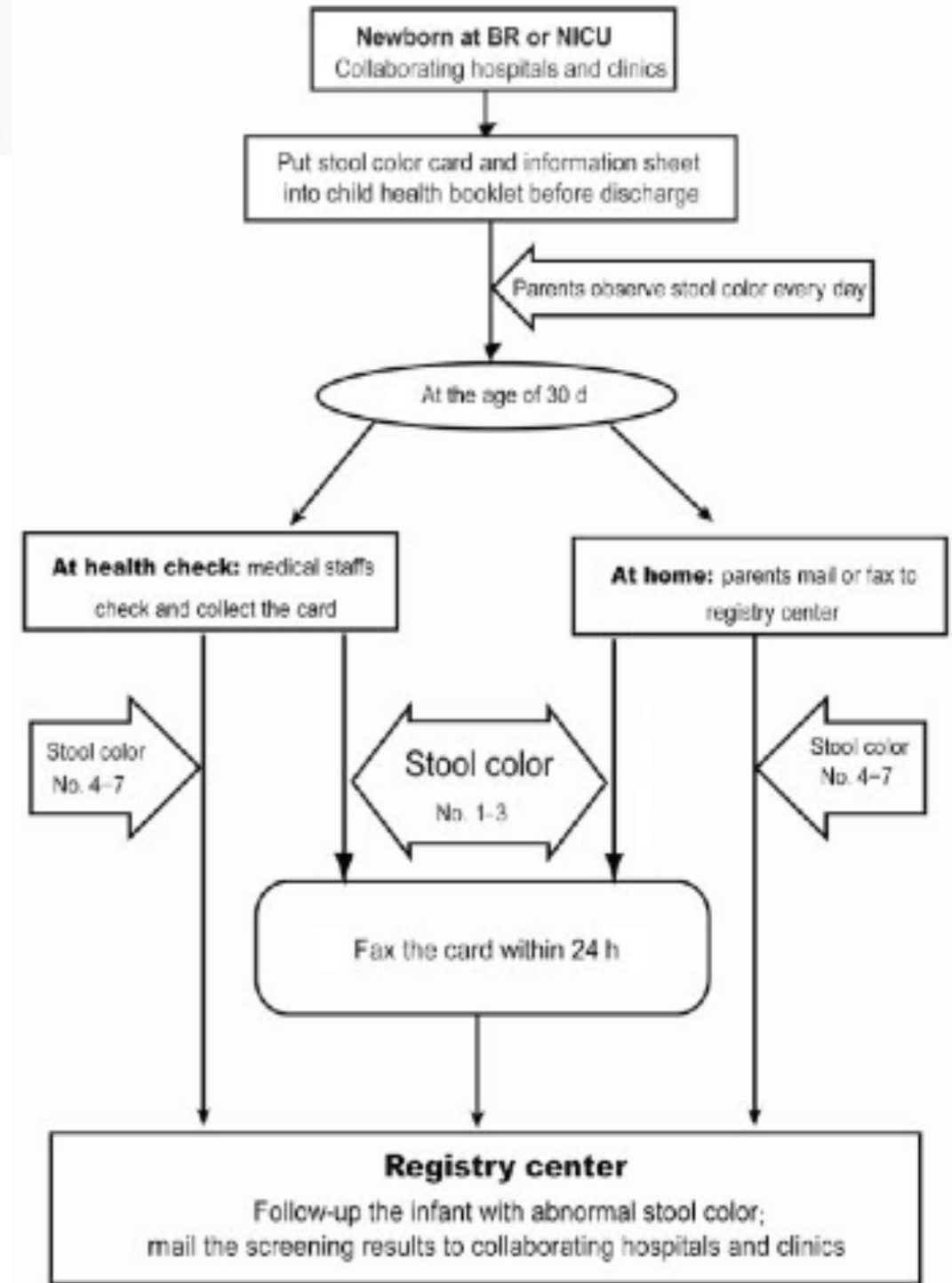
Address _____

The hospital or clinic where the baby was born _____

If the number is No.1~3, please inform us by fax immediately. We will provide the related information and help you out.

Fax: 02-2388-1798 ; Tel: 02-2382-0886

Infant Stool Color Card Registry Center

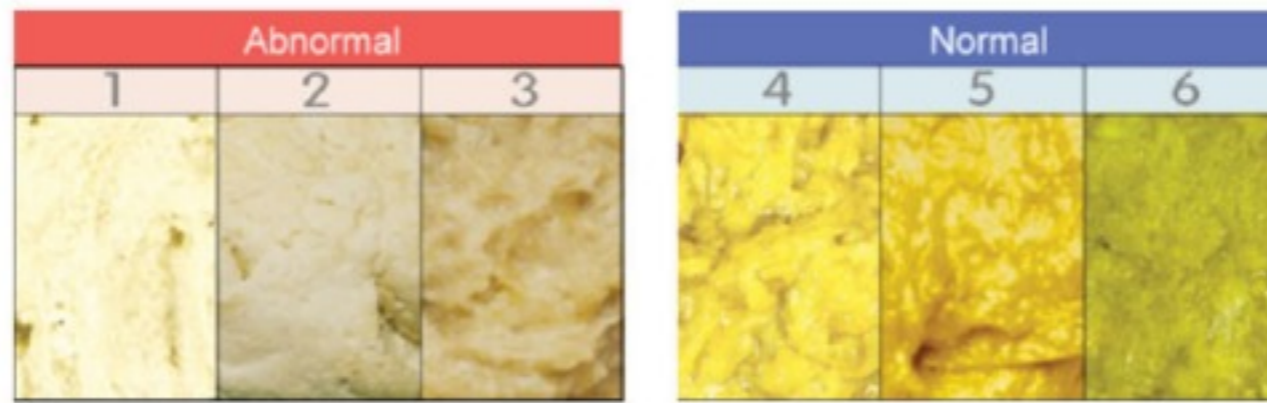


Incidenza di Atresia Biliare a Taiwan 1:3.000

Universal Screening for Biliary Atresia Using an Infant Stool Color Card in Taiwan

Hepatology 2008;47:1233-1240

Infant Stool Color Card



Con l'uso delle "stool cards":

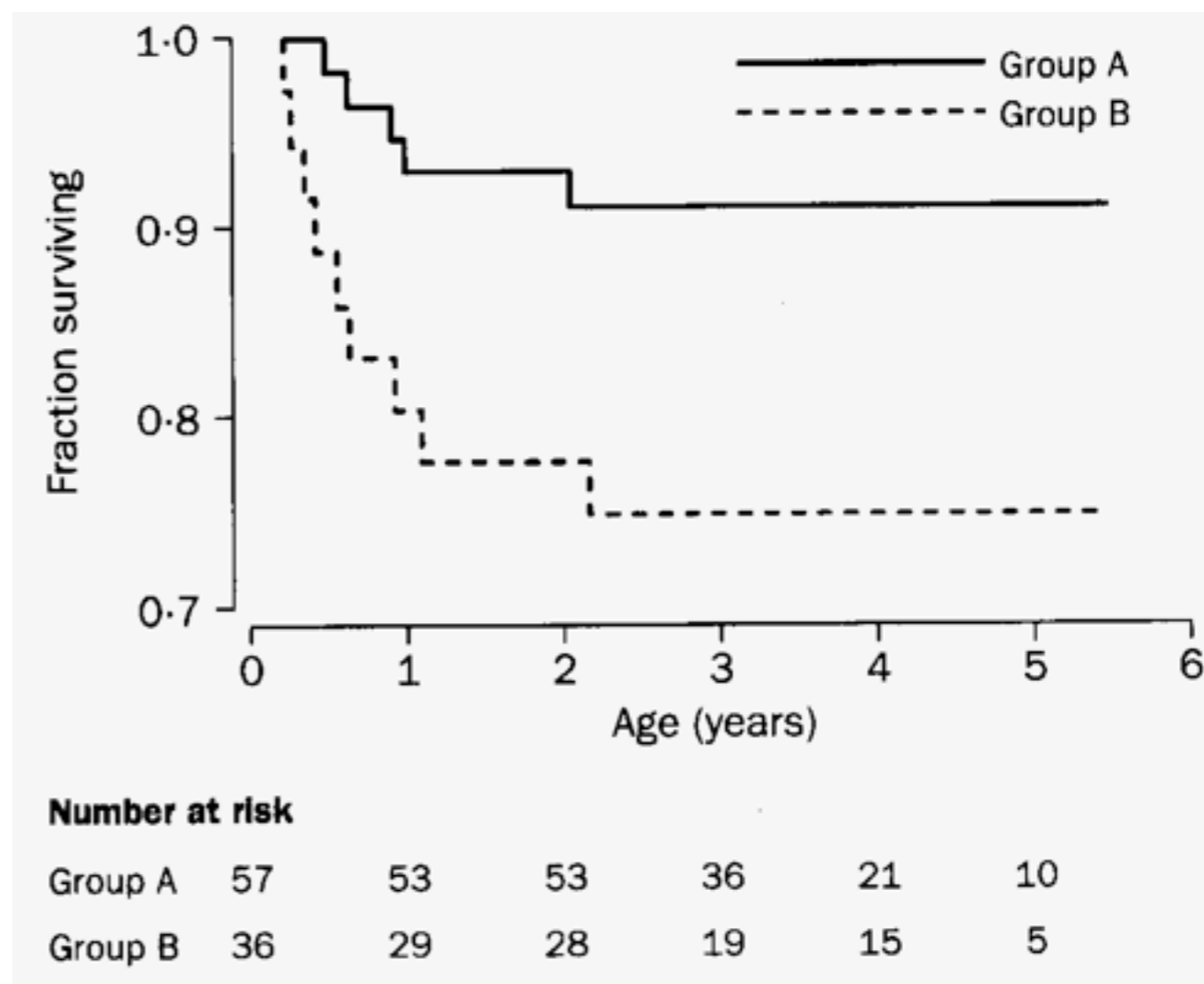
- la sensibilità diagnostica della AB <60 gg di vita è migliorata dal 72.5% nel 2004 al 97.1% nel 2005
- il numero dei bambini operati <60 gg è passato dal 60% nel 2004 al 74.3% nel 2005
- i successi chirurgici a 3 mesi (BT < 2 mg/dl) sono passati da 37% nel 1976-2000 a 59.5% nel 2004-2005 (p 0.002)

The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland

Patrick J McKiernan, Alastair J Baker, Deirdre A Kelly

Lancet 2000; 355:25

15 Centri di chirurgia pediatrica



Esito direttamente correlato con il numero di pazienti operati/anno

Concentrare l'intervento nei centri con >5 casi/anno

Conclusioni

- Esiste un presupposto razionale ed etico allo screening
- Esiste un potenziale vantaggio economico
- Strumento di screening universale semplice e poco costoso (colorimetro fecale)
- Richiede una rete organizzativa
- Screening universale riservato ai paesi ad alta incidenza ? (programma di screening in Svizzera...)
- In attesa di progetti pilota (regionali ?)
- Mantenere elevata la soglia di attenzione (case finding)
- Colestasi del neonato = atresia biliare fino a prova contraria!