



L'atresia delle vie biliari

DANTE BARONCIANI

Unità Operativa di Patologia Neonatale, Ospedale di Lecco

PREVALENZA E GRAVITÀ

L'atresia biliare extraepatica è una patologia relativamente rara (1:10.000 nati vivi). Se l'atresia biliare non è trattata chirurgicamente, i soggetti affetti hanno una sopravvivenza media di 11 mesi.

MODIFICABILITÀ DELLA STORIA NATURALE

L'atresia biliare extraepatica è caratterizzata da una colangiopatia sclerosante progressiva che determina una ostruzione completa dei dotti biliari extraepatici. L'eziologia è sconosciuta. Allo stato delle conoscenze attuali non vi alcuna possibilità di prevenzione, né è ipotizzabile una diagnosi prenatale, in quanto l'atresia delle vie biliari non è una malformazione ma un processo sclerosante progressivo che si manifesta dopo la nascita.

La patologia si manifesta come ittero persistente, oltre i 14 giorni di vita, spesso di grado lieve. L'ittero è a bilirubinemia diretta con presenza di bilirubina nelle urine, solitamente di colore giallo chiaro (sono raramente scure vista l'abbondante diuresi). Quando l'atresia biliare è consolidata, le feci non contengono tracce di pigmento giallo e verde; tuttavia, circa il 30% dei lattanti presenta feci pigmentate per alcune settimane dopo la nascita, prima che l'atresia diventi completa.

Al momento della diagnosi il danno intraepatico con fibrosi o cirrosi è sempre presente. Senza un drenaggio

chirurgico precoce (prima delle otto settimane) la progressione della fibrosi porta a una graduale distruzione dei dotti biliari intraepatici che sboccano nell'ilo epatico.

ESISTENZA DI TERAPIA EFFICACE

Diversi studi evidenziano che, se la correzione chirurgica mediante portoenterostomia (procedura di Kasai) avviene tardivamente (dopo i 60 giorni di vita), la riduzione della bilirubina a valori di normalità si ottiene solo nel 20-35% dei casi; questa percentuale sale a più dell'80% se l'intervento avviene prima di tale epoca. I migliori risultati si otterrebbero con un intervento chirurgico a 45 giorni di vita.

Dopo la correzione chirurgica precoce l'87% dei soggetti ha una sopravvivenza a 15 anni, e il 70% di questi non ha problemi medici. Questi risultati si riferiscono a coorti di soggetti operati alla metà degli anni '70: è ipotizzabile che la percentuale possa essere ancora più elevata negli operati negli anni '80-'90. I risultati della chirurgia sono meno soddisfacenti in centri con scarsa casistica.

Il trapianto di fegato è l'indicazione terapeutica in caso di insuccesso della portoenterostomia; è un intervento complesso, gravato da complicazioni mediche e chirurgiche.

Solo il 50% dei soggetti con atresia biliare è diagnosticato prima delle 6 settimane di vita. Il ritardo diagnostico è attribuibile in gran parte dei casi alla sottovalutazione del problema da parte dei medici; in particolare sono segna-

lati: ripetute rassicurazioni che l'ittero è fisiologico da parte dello staff di medicina di comunità; ittero ignorato finché si evidenzia un difetto di crescita; errori da parte dei medici ospedalieri quali l'inadeguato follow-up di un ittero neonatale, gli accertamenti inadeguati in caso di malattia emorragica, la falsa diagnosi di ittero da latte materno (a bilirubina non coniugata !!!), una caduta di 2,5 mg/dl tra la seconda e ottava settimana di vita assunto come elemento che esclude l'atresia biliare, la presenza di feci pigmentate dopo la nascita, un fegato a sinistra confuso con splenomegalia.

Non si comprende appieno che l'atresia delle vie biliari è una condizione progressiva che può non dare alcun segno alla nascita e si sviluppa nelle prime settimane di vita in condizioni di apparente benessere del bambino (solo il 10% presenta una insufficiente crescita tra i primi sintomi).

I TEST DI SCREENING

Bilirubinemia diretta e bilirubinuria

Non potendosi determinare il flusso biliare, ed essendo la misurazione dei livelli sierici degli acidi biliari una prassi non comune, la valutazione della colestasi può essere effettuata con la determinazione sierica della bilirubina diretta. In caso di colestasi più del 20% della bilirubinemia totale è rappresentata dalla frazione diretta.

Solfati degli acidi biliari urinari

Oltre alla determinazione della bilirubina diretta lo screening può avvalersi della misurazione dei solfati degli acidi biliari urinari. Gli acidi biliari sono secreti abbondantemente nelle urine di soggetti con colestasi intra ed extraepatica; una buona parte di essi è sotto forma di solfati. Un valore superiore a 55 $\mu\text{mol/g}$ di creatinina è indicativo di colestasi a un mese di vita. Questo metodo consente di raccogliere le urine a domicilio e di evitare il prelievo ematico.

IL PROBLEMA: L'EFFICACIA PRATICA DELLO SCREENING

Stante l'esistenza di una terapia che può in parte modificare la storia naturale della malattia, e la disponibilità di un test di facile esecuzione e di basso costo, i maggiori problemi riguardano l'organizzazione dello screening e i relativi costi.

L'esecuzione del test dovrebbe riguardare solo i bambini che presentino ittero a 14 giorni di vita.

I dati relativi alla persistenza dell'ittero a 14 giorni sono controversi: si va da una incidenza dello 0,5% al 17%, secondo gli osservatori utilizzati.

A fronte di questi dati di incidenza dell'ittero persistente, solo 1:2500 dei bambini presenta un ittero a bilirubinemia diretta e, come già detto, l'incidenza dell'atresia delle vie biliari è 1:10.000 (20.000).

Vi è quindi un problema di specificità nell'individuare i soggetti con ittero prolungato quali candidati alla valutazione di una eventuale iperbilirubinemia diretta.

È chiaro che lo screening universale, il sottoporre cioè tutti i neonati al test, è improponibile per questioni di costo/efficacia.

Secondo un modello di screening selettivo, a due stadi, ogni bambino dovrebbe essere visitato tra le 2 e 4 settimane di vita e, se itterico, dovrebbe essere sottoposto al test di screening. L'indicazione delle quattro settimane, come massimo termine per la diagnosi, è vincolata alla capacità di organizzare la conferma diagnostica e l'intervento in un tempo non superiore agli 8 giorni.

Effettuare una visita, tra le 2 e 4 settimane di vita, a tutta la popolazione comporta significativi problemi organizzativi, con costi relativi. Per ridurre questi problemi è stato ipotizzato un ruolo attivo dei genitori dei bambini nel valutare la persistenza dell'ittero, perché operino quindi come soggetti attivi nel primo stadio dello screening.

Un'esperienza condotta in Giappone ha visto l'utilizzo di foto colorate (8 colori) relative a feci normo e ipocoliche. Le foto sono fatte vedere alle madri dopo il parto durante la degenza in ospedale. Alle madri è stato chiesto di comparare, all'età di un mese, le feci del bambino con quelle delle foto, e di riportare l'esito al proprio medico. I primi dati riferiti a questo tipo di screening sono incoraggianti: il tasso di positivi al test è pari allo 0,11%, il valore predittivo positivo è dell'11% e la sensibilità del 100%.

Questo modello ha come limite il fatto, ormai documentato in numerosi studi, che la popolazione con svantaggio socioculturale (bassa scolarità materna) ha tassi inferiori di adesione alle politiche di prevenzione.

La realtà italiana, caratterizzata in molte aree da una copertura pressoc-

ché totale della popolazione da parte dei pediatri di base, consentirebbe una valutazione pediatrica dell'ittero prolungato, purché il bilancio di salute avvenga entro il primo mese.

Nell'organizzare lo screening sarebbe opportuno prevedere:

- che il progetto di screening selettivo o *case-finding* sia disegnato in collaborazione con i pediatri di base;
- che la rilevazione dell'ittero prolungato avvenga utilizzando molteplici fonti di rilevazione;
- che siano attuate tutte le misure amministrative per assicurare l'iscrizione al pediatra di base entro i quindici giorni di vita e l'organizzazione di un bilancio di salute nel primo mese;
- che sia organizzato un bilancio di salute per i bambini non iscritti al pediatra di base;
- che sia organizzata un'informazione sanitaria rivolta ai genitori relativa al rilievo dell'ittero (o delle feci ipocoliche) e alla esecuzione precoce del bilancio di salute;
- che siano individuati, in collaborazione con il centro di chirurgia pediatrica, i centri dove effettuare gli approfondimenti diagnostici in caso di iperbilirubinemia diretta, al fine di ridurre al minimo i tempi diagnostici pre-intervento.

I COSTI DELLO SCREENING

I costi dipendono, in larga misura, dal modello che si utilizza. Se lo screening è effettuato durante una visita pediatrica già prevista (bilancio di salute da parte del pediatra di base o consultoriale al primo mese), i costi sono naturalmente contenuti. In questo caso si tratta di un progetto di *case-finding* piuttosto che di uno screening vero e proprio.

Se, viceversa, si programma una visita pediatrica o una valutazione da parte di personale sanitario al di fuori delle visite già programmate, i costi dello screening aumentano notevolmente.

Nel considerare il rapporto tra costi della effettuazione dello screening e risparmi ottenuti dallo stesso, devono essere considerati quelli determinati dalla teorica riduzione dei trapianti di fegato, della riduzione dei danni cerebrali per altre forme di epatopatia (comunque rilevate allo screening) che influenzano l'assorbimento della vitamina K, oltre a quelli derivanti dal miglioramento della prognosi della atresia delle vie biliari.

Bibliografia

1. Arkley CM: Screening for biliary atresia. *Lancet* 342, 1235, 1993.
2. Close C: Health visitors should assess jaundice in babies. *BMJ* 307, 260, 1993.
3. Dick MC, Mowat AP: Hepatitis syndrome in infancy: an epidemiological study with 10 year follow up. *Arch Dis Child* 60, 512-516, 1985.
4. Hussein M, Howard ER, Mieli-Vergani G, Mowat AP: Jaundice at 14 days of age: exclude biliary atresia. *Arch Dis Child* 66, 1177-1179, 1991.
5. Hall DBM, Michel JM: Screening in infancy. *Arch Dis Child* 72, 93-96, 1995.
6. Kelly DA, Stanton A: Jaundice in babies: implications for community screening for biliary atresia. *BMJ* 310, 1272-1173, 1995.
7. Logan S, Stanton A: Screening for biliary atresia. *Lancet* 342, 256, 1993.
8. MacFaul R: Screening for biliary atresia. *Lancet* 342, 811, 1993.
9. MacKinlay GA: Jaundice persisting beyond 14 days after birth. Requires immediate referral to a paediatrician. *BMJ* 306, 1426-1427, 1993.
10. Matsui A, Ishikawa T: Identification of infant with biliary atresia in Japan. *Lancet* 343, 925, 1994.
11. Matsui A, Dodoriki M: Screening for biliary atresia. *Lancet* 345, 1181, 1995.
12. Matthews T: Screening for biliary atresia. *Arch Dis Child* 73, 182-183, 1995.
13. Mieli-Vergani G, Howard ER, Portmann B, Mowat AP: Late referral for biliary atresia - missed opportunities for effective surgery. *Lancet* 1, 421-423, 1989.
14. Mowat AP, Davidson LL, Dick MC: Screening for biliary atresia. *Lancet* 342, 1234-1235, 1993.
15. Mowat AP, Dick MC: Screening for biliary atresia. *Arch Dis Child* 73, 183, 1995.
16. Mowat AP, Davidson LI, Dick MC: Earlier identification of biliary atresia and hepatobiliary disease: selective screening in the third week of life. *Arch Dis Child* 72, 90-92, 1995.
17. Ohi R, Nio M, Chiba T, Endo N, Goto M, Ibrahim M: Long term follow-up after surgery for patients with biliary atresia. *J Pediatr Surg* 25, 442-445, 1990.
18. Nelson R: Managing biliary atresia. Referral before 6 weeks is vital. *BMJ* 98, 1471, 1989.

ERRATA CORRIGE Medico e Bambino n. 1/1998

Contrariamente a quanto pubblicato a pagina 31 del n. 1/1998 della Rivista, il nome di uno degli Autori dell'articolo "Posizione prona, rischio di SIDS e consigli del pediatra", non è CARMELA ROSSO, come erroneamente scritto, ma CONCETTA ROSSO. Ci scusiamo con l'Autore e con i Lettori.