

Atresia delle vie biliari: quali insidie per il pediatra?

RAFFAELE IORIO, ANNA MARIA SALZANO, FRANCESCO CIRILLO, GIANFRANCO VALLONE*

Dipartimento di Pediatria, *Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali, Università di Napoli "Federico II"

L'atresia delle vie biliari è una condizione rara, a espressione post-natale, suscettibile di terapia chirurgica tanto più efficace quanto più precoce (30-45 giorni di vita), e nello stesso tempo non così facile da riconoscere, anche soltanto perché non ci si pensa. Un problema del pediatra di famiglia.

L'atresia delle vie biliari (AVB) è dovuta a una ostruzione dell'albero biliare determinata da un processo obliterativo progressivo, riguardante primitivamente i dotti biliari extraepatici, con possibile interessamento anche di quelli intraepatici.

Questa patologia pone al pediatra numerose insidie diagnostiche: la prima è costituita dal fatto che i neonati con tale malattia appaiono generalmente in buone condizioni cliniche, per cui sono difficilmente distinguibili da quelli affetti da forme benigne di ittero a bilirubina indiretta (ittero da latte materno, ittero fisiologico protratto). Dal punto di vista clinico, di fronte a un neonato-lattante itterico i segni che devono far sospettare un'AVB, e più in generale una colestasi, sono rappresentati dall'acolia fecale e dall'iperchromia urinaria (Figura 1). È consigliabile che il pediatra osservi direttamente e personalmente il colore di feci e urine di tutti i neonati con ittero protratto¹.

L'AVB rappresenta la più comune causa di colestasi extraepatica in lattanti di età inferiore a tre mesi e la più frequente indicazione all'epatotripianto in età pediatrica^{2,3}.

L'AVB, se non trattata chirurgica-

BILIARY ATRESIA

(*Medico e Bambino* 2009;28:224-231)

Key words

Biliary atresia, Liver disease, Cirrhosis, Kasai portoenterostomy

Summary

Biliary atresia (BA) is the most common pediatric cause of cirrhosis, end-stage liver disease and indication for liver transplantation. The clinical presentation is characterized by jaundice with yellow or dark urine and pale stools, which eventually become acholic. BA is difficult to identify during the neonatal period because of the well-nourished appearance of the affected infants. The Kasai portoenterostomy (KP) is the primary treatment for BA and has the greatest likelihood success when performed before the age of 45-60 days. Even with a successful KP, more than 70% of children eventually develop cirrhosis and require liver transplantation before adulthood. So far, no single diagnostic test, such as short of laparotomy, is definitive for diagnosis of BA. The most accurate test for differentiating BA from other forms of cholestasis remains percutaneous liver biopsy that, however, is pathologist dependent. A number of screening strategies in infants have been studied (measurements of serum conjugated bilirubin and evaluation of stool by stool color card), but so far no convenient means of screening newborns is universally recommended.

mente, ha una prognosi infausta con un'aspettativa di vita media di circa 2 anni. L'**incidenza** dell'AVB nella popolazione mondiale varia da 5 a 32/100.000 nati vivi ed è più elevata in Asia e nella regione del Pacifico. In Europa occidentale l'incidenza è di circa 1/18.000 nati vivi. Casi di AVB sono stati riportati in tutti i Paesi e gruppi razziali. I neonati di sesso femminile sono leggermente più colpiti rispetto

ai maschi. Sebbene non si tratti di una condizione ereditaria, sono stati descritti rari casi di ricorrenza familiare della malattia.

La **patogenesi** della malattia non è stata ancora del tutto chiarita; è ipotizzabile l'interazione di diversi fattori: genetici, ambientali, disregolazione immunitaria, anomalie di sviluppo del sistema biliare.

La presenza di anomalie di situs in

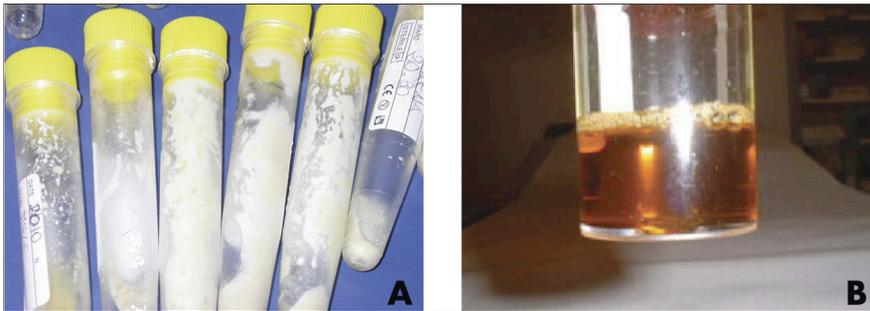


Figura 1. Feci acoliche (A) e urine ipercromiche (B) di un lattante con atresia delle vie biliari.

un sottogruppo di pazienti con AVB suggerisce che “i geni di lateralità” possano contribuire al fenotipo clinico della malattia. Alcuni agenti infettivi sono stati associati alla AVB: citomegalovirus (CMV), reovirus, rotavirus. Studi su modelli animali hanno fornito dati a sostegno di un loro possibile ruolo nella patogenesi della malattia, ma ad oggi non ci sono conferme cliniche^{4,5}.

Per quanto concerne il ruolo dei fattori immunitari, è stata evidenziata su campioni biopsici epatici di pazienti con AVB un’iperespressione genica di fattori proinfiammatori quali interferone- γ , osteopontina, fattore di necrosi tumorale e altri mediatori della risposta infiammatoria⁶.

QUANDO SOSPETTARE L’AVB?

I sintomi dell’atresia biliare si rendono solitamente manifesti tra le due e le sei settimane dopo la nascita. Il neonato con AVB presenta ittero, fegato grande e di consistenza aumentata, feci acoliche e urine ipercromiche. È esperienza comune, quando si ascolta la storia clinica di questi pazienti, che l’epatomegalia, l’acolia fecale e l’ipercromia urinaria spesso passino inosservati durante i primi controlli clinici.

Ci sono molte malattie epatiche in grado di determinare quadri clinici e laboratoristici simili a quelli dell’AVB e che pertanto entrano in diagnosi differenziale (Tabella I). Dal punto di vista pratico, è utile distinguere le forme intraepatiche, di pertinenza medica, da quelle extraepatiche, di pertinenza chirurgica. La gamma delle **forme intraepatiche** comprende **infezioni** (TORCH, lue, sepsi, infezioni delle vie

urinarie, coxsackie, echo, HIV), **malattie metaboliche** (galattosemia, intolleranza ereditaria al fruttosio, tirosinemia, difetti di sintesi degli acidi biliari, difetti mitocondriali della catena respiratoria, emocromatosi neonatale, malattia di Niemann-Pick, malattia di Gaucher, malattia di Wolman, glicogenosi di tipo 4), **malattie genetiche** (deficit di α 1-antitripsina, sindrome di Alagille, colestasi familiari progressive, fibrosi cistica, sindrome di Aage-

naes, sindrome di Zellweger, sindrome artrogriposi/colestasi), **cromosomopatie** (sindrome di Down, sindrome di Turner, trisomie 13 e 18), **endocrinopatie** (ipopituitarismo, ipotiroidismo, iposurrenalismo), **nutrizione parenterale totale** (NPT), **farmacotossicità**, **colestasi post-afittica**. In una percentuale variabile dei casi non si identifica alcuna eziologia e si parla di **epatite neonatale idiopatica**. Con tale termine si fa tradizionalmente riferimento a una condizione di colestasi neonatale, sporadica o familiare, di origine non meglio definita, caratterizzata istologicamente dalla presenza di gigantocellule. Queste ultime, peraltro, non sono esclusive di questa entità, potendosi ritrovare anche in altre condizioni compresa l’AVB. La lista delle cause di colestasi è ampia perché il neonato, per l’immaturità dei sistemi che regolano il flusso biliare, è particolarmente suscettibile a sviluppare colestasi. Pertanto può rispondere con

PRINCIPALI CAUSE DI COLESTASI NEONATALE

Forme mediche “intraepatiche”

- **Infezioni** (TORCH, lue, sepsi, infezioni delle vie urinarie, coxsackie, echo, HIV)
- **Malattie metaboliche** (galattosemia, intolleranza ereditaria al fruttosio, tirosinemia, difetti di sintesi degli acidi biliari, difetti mitocondriali della catena respiratoria, emocromatosi neonatale, malattia di Niemann-Pick, malattia di Gaucher, malattia di Wolman, glicogenosi di tipo 4)
- **Malattie genetiche** (deficit di α 1-antitripsina, sindrome di Alagille, colestasi familiari progressive, fibrosi cistica, sindrome di Aagenaes, sindrome di Zellweger, sindrome artrogriposi/colestasi)
- **Endocrinopatie** (ipopituitarismo, ipotiroidismo, iposurrenalismo)
- **Cromosomopatie** (sindrome di Down, sindrome di Turner, trisomie 13 e 18)
- **Colestasi progressive familiari** (PFIC 1, 2, 3)
- **Nutrizione parenterale totale** (NPT)
- **Farmacotossicità**
- **Colestasi post-afittica**
- **Epatite neonatale idiopatica**

Forme chirurgiche “extraepatiche”

- **Atresia delle vie biliari**
- **Cisti del coledoco**
- **Calcolosi**
- **Perforazione spontanea dei dotti biliari**

Tabella I

colestasi, oltre che a cause specifiche di danno epatico, anche a situazioni sistemiche che determinano un'alterazione del normale equilibrio clinico quali distress respiratorio, scompenso cardiaco, endocrinopatie, asfissia perinatale.

Tra le **cause extraepatiche** si annoverano, oltre l'**AVB**, la **cisti del coledoco**, la **colecistiti** e la **perforazione spontanea dei dotti biliari**. La colangite sclerosante, infine, è una patologia che può colpire le vie biliari sia intra- che extraepatiche; raramente può verificarsi in epoca neonatale e in tal caso presentarsi come colestasi.

QUALI STRUMENTI DIAGNOSTICI?

È estremamente impegnativo differenziare clinicamente i lattanti con AVB dai lattanti con forme intraepatiche di colestasi. La diagnosi di AVB si deve basare sulla valutazione integrata di molteplici parametri, non esistendo singoli test non invasivi con accettabile sensibilità e specificità diagnostica. Orientano per un'AVB: normalità del peso alla nascita, buone condizioni cliniche e buon accrescimento nei primi 2 mesi di vita, acolia delle feci senza fasi di miglioramento, assenza di splenomegalia precoce, maggiore compromissione degli indici laboratoristici di colestasi rispetto a quelli di necrosi epatocitaria, assenza di altre cause note di colestasi neonatale. È comunque opportuno sottolineare che la presenza o l'assenza di ciascuno di questi elementi, singolarmente considerati, non può consentire di confermare o escludere un'AVB.

L'iter diagnostico deve comprendere la valutazione integrata di aspetti clinici, anamnestici, biochimici, radiologici e istologici.

Come raccomanda il NASPGHAN con un livello di evidenza di tipo C, è utile testare la bilirubinemia totale e diretta a tutti i lattanti ancora itterici a 2 settimane di vita se non allattati al seno e a 3 settimane in caso di allattamento materno. La bilirubinemia frazionata va testata prima delle 2 settimane di vita in tutti i casi in cui siano presenti segni clinici quali ipercro-

mia urinaria, ipocolia fecale, epatomegalia. I valori di bilirubinemia diretta sono considerati patologici se superano il 20% della bilirubina totale se il valore di quest'ultima è superiore a 5 mg/dl oppure se superano 1 mg/dl se i valori della bilirubinemia totale sono inferiori a 5 mg/dl. In presenza di valori patologici di bilirubinemia diretta bisogna prontamente procedere all'opportuno approfondimento diagnostico della colestasi⁶.

I lattanti con AVB, oltre ad avere iperbilirubinemia diretta, presentano anche livelli elevati di γ -GT e di transaminasi. Rispetto ai lattanti con cause intraepatiche di colestasi, quelli con AVB presentano, generalmente, livelli più elevati di γ -GT. Purtroppo non c'è un valore che distingue nettamente i due gruppi di pazienti. Certamente un valore lievemente aumentato o normale di γ -GT è poco compatibile con un'AVB. La normalità della γ -GT deve suggerire invece l'ipotesi di una colestasi intraepatica familiare progressiva di tipo 1 o 2 (PFIC-1 o PFIC-2) o di un deficit di sintesi degli acidi biliari.

Nell'approccio diagnostico al lattante colestatico, l'**ecografia** gioca un ruolo determinante per la **cisti del coledoco** e per la **calcolosi**. Per quanto riguarda l'AVB, essa può solo suggerire la diagnosi se evidenzia una formazione iperecogena all'ilo epatico, il "**triangular cord**", se non evidenzia il coledoco e la colecisti o se mostra una colecisti piccola e dismorfica. La non completa affidabilità dell'ecografia per la diagnosi di AVB è legata a diversi fattori: il coledoco può non essere visualizzabile anche in neonati normali; se non è effettuata la valutazione Doppler, il coledoco neonatale può facilmente essere confuso con l'arteria epatica; la mancata visualizzazione della colecisti si può avere anche in alcune forme di colestasi intraepatica associate a notevole riduzione del flusso biliare; esistono casi di AVB con colecisti normale (circa il 20% delle AVB); il "**triangular cord**", pur essendo un segno molto specifico, è dipendente dall'abilità dell'operatore e dalla qualità dell'apparecchio ecografico⁷ (Figura 2). Nella maggior

parte dei casi, come si dirà in seguito, la diagnosi definitiva viene posta solo al tavolo operatorio con l'esplorazione diretta delle vie biliari, associata a colangiografia intraoperatoria.

Per ciò che riguarda le altre tecniche di imaging, negli ultimi anni è stato ridimensionato il ruolo della scintigrafia con HIDA (acido iminodiacetico) nella diagnosi di AVB, perché è stato osservato che in caso di acolia fecale non si verifica mai il passaggio di radioattività in intestino, a prescindere dalla causa della colestasi⁸. In pochi centri selezionati sono utilizzati, per la diagnosi di AVB, la colangiografia retrograda per via endoscopica e la colangiografia RMN, ma la loro affidabilità diagnostica non è stata chiaramente dimostrata nelle prime epoche di vita, per cui il loro uso routinario non è raccomandato^{9,10}.

La **colangiografia retrograda per via endoscopica (ERCP)**, eseguita da personale esperto, si è rivelata una metodica affidabile per i lattanti in cui la biopsia epatica percutanea non abbia dato un responso chiaro. Tale procedura può evitare la laparotomia esplorativa se esclude la presenza di AVB. Inoltre, può consentire la diagnosi di una condizione rara come la colangite sclerosante neonatale. La **colangiopancreatografia in risonanza magnetica (MRCP)** è una metodica non invasiva eccellente per individuare vie biliari congenitamente dilatate ma sembra mostrare poca sensibilità nella diagnosi di AVB. I limiti di questa tecnica sono la scarsa risoluzione spaziale nei neonati, la limitata standardizzazione dell'esame nella diagnosi di AVB oltre che la necessità di praticarlo in sedazione.

Attualmente la **biopsia epatica** resta il metodo più accurato per differenziare l'AVB dalle altre cause di colestasi. All'istologia epatica i lattanti con AVB mostrano generalmente: proliferazione dutturale biliare; stasi biliare canalicolare e cellulare, infiammazione portale e periportale, fibrosi con presenza di trombi biliari nei dotti dei tratti portalici. La trasformazione gigantomitotica, che è stata tradizionalmente ritenuta caratteristica dell'epatite neonatale, è riscontrabile in almeno il 25% dei casi di AVB. È documentato che il valore diagnostico dell'esame istologico è dipendente dall'esperien-

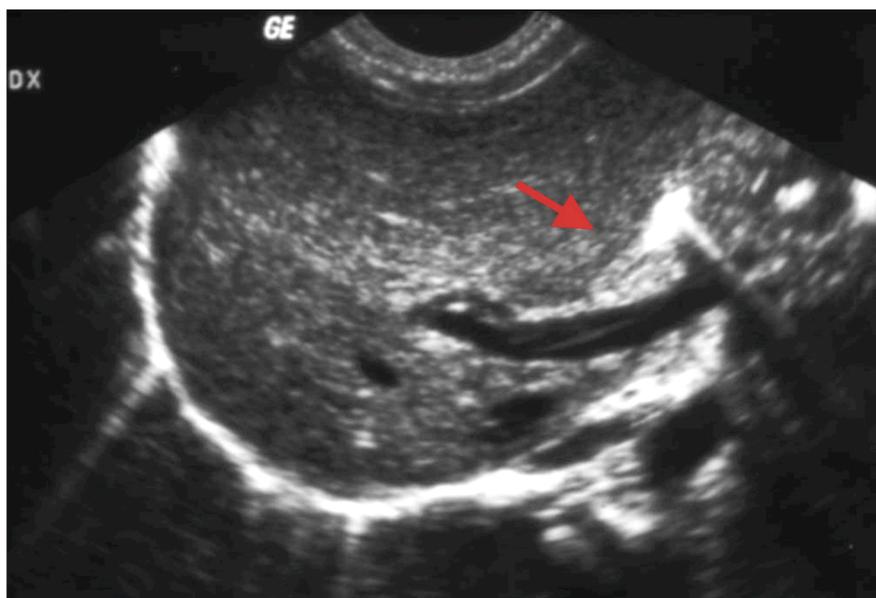


Figura 2. Immagine ecografica del "triangular cord".

za del patologo che esamina la biopsia. Bisogna inoltre tener presente che condizioni quali il deficit di α -1-antitripsina, la fibrosi cistica, la sindrome di Alagille e la colestasi da nutrizione parenterale totale possono simulare dal punto di vista istologico l'AVB. La laparotomia esplorativa con la *colangiografia intraoperatoria* resta tuttora il gold standard per la diagnosi di AVB. Ciò nonostante è raccomandato che tale procedura sia effettuata dopo la biopsia e un accurato work-up diagnostico mirato a escludere tutte le altre principali cause di colestasi neonatale¹.

IL PROBLEMA DELLA DIAGNOSI PRECOCE

Secondo quanto recentemente riportato su *Hepatology*, la diagnosi di AVB dovrebbe essere posta durante i primi 30-45 giorni di vita; è pertanto necessario che l'iter diagnostico avvenga in tempi estremamente rapidi¹¹. L'importanza di una diagnosi precoce riguarda anche altre forme di colestasi neonatale che beneficiano di specifici trattamenti (dieterapia nella galattosemia e nell'intolleranza al fruttosio, NTBC nella tirosinemia, intervento chirurgico nella cisti del coledoco ecc.). Purtroppo a fronte della neces-

sità di una diagnosi precoce e tempestiva dell'AVB al fine di effettuare quanto prima la portoenteroanastomosi, come già detto sopra, i bambini con tale condizione vengono spesso tardivamente all'osservazione in quanto si presentano nella maggior parte dei casi in buone condizioni cliniche generali e con normale crescita staturponderale. Confrontando l'andamento della bilirubinemia totale di neonati con ittero da latte materno (iperbilirubinemia indiretta) con quello di neonati con AVB (iperbilirubinemia diretta), si osserva che i livelli totali di bilirubina possono calare durante il primo mese di vita anche nei neonati con AVB in conseguenza della fisiologica riduzione della quota indiretta nelle prime settimane di vita. Tale fenomeno può provocare un apparente miglioramento dell'ittero e per questo motivo ritardare la diagnosi di colestasi e quindi di AVB.

La diagnosi precoce di AVB è inoltre resa problematica sia dalla sua rarità sia dal fatto che l'iperbilirubinemia in età neonatale è frequente e molto spesso di tipo indiretto.

Infatti studi effettuati nel Regno Unito suggeriscono che l'AVB è responsabile di un solo caso su 500 bambini itterici di 2-3 settimane di vita, età in cui la diagnosi di AVB dovrebbe essere posta.

C'È SPAZIO PER UNO SCREENING DI MASSA?

Altro ostacolo alla diagnosi precoce è, attualmente, la mancanza di un efficace metodo di screening. Il metodo di screening ideale per la precoce identificazione dell'AVB dovrebbe presentare le seguenti caratteristiche: applicabilità nelle prime settimane di vita, alta sensibilità, adeguata specificità, bassi costi, facile impiego.

È stato dimostrato che il 95,2% dei neonati con AVB presenta nella prima infanzia feci chiare o spesso color argilla (cretacee), pertanto *un'accurata osservazione del colore delle feci può aiutare a identificare precocemente neonati che necessitano di una valutazione più approfondita*¹².

È buona abitudine, durante il ricovero, raccogliere tutte le feci del neonato e osservarne attentamente il colorito nel corso dei giorni.

Nel 1994, in Giappone, è stato condotto uno studio riguardante l'applicabilità di uno screening precoce dell'AVB, utilizzando un colorimetro per discriminare le feci normali da quelle patologicamente chiare. In tale studio il colorimetro era consegnato alle madri dopo il parto, a un mese dalla nascita le madri dovevano confrontare il colore delle feci dei loro neonati con gli otto colori stampati sul colorimetro e comunicare il risultato al centro di riferimento. Lo studio è stato effettuato su 17.641 neonati e ha dato risultati incoraggianti¹³.

Nel Regno Unito è stato proposto nel 1993 un programma di educazione per genitori di neonati itterici definito *the yellow alert*. In questo contesto, in caso di persistenza dell'ittero dopo i 14 giorni di vita, veniva testata la bilirubinemia coniugata e in caso di valori patologici i neonati erano sottoposti all'opportuno approfondimento diagnostico.

Nel biennio 2002-2003, in Taiwan, è stato valutato il ruolo del colorimetro fecale su 78.184 neonati. Su un totale di 29 neonati con diagnosi di AVB, 26 ricevevano la diagnosi prima dei 60 giorni di vita. La sensibilità, la specificità e il valore predittivo positivo del colorimetro erano, rispettivamente, 89,7%, 99,9%

e 28,6%. Dopo questo studio pilota è stato istituito in Taiwan un sistema di screening nazionale basato sul colorimetro fecale che ha riguardato tutti i nuovi nati a partire dal 2004. L'incidenza annuale di atresia biliare per 10.000 nati vivi nel 2004 e nel 2005 è risultata di 1,85 (40/216.419) e 1,70 (35/205.854), rispettivamente. La sensibilità del test nell'individuare l'AVB prima dei 60 giorni di vita è risultata pari al 72,5% nel 2004 e al 97,1% nel 2005. La percentuale di interventi di Kasai effettuati prima dei 60 giorni di vita è passata dal 60% del 2004 al 74,3% del 2005. La percentuale di bambini con AVB liberi da ittero (bilirubina diretta < 2 mg/dl) a 3 mesi dalla portoenteroanastomosi nel biennio 2004-2005 è risultata pari al 59,5%, significativamente superiore alla percentuale del 37,0% del periodo 1976-2000, antecedente l'implementazione dello screening con colorimetro fecale ($p = 0,002$)¹⁴. Secondo questa esperienza, dunque, uno screening di massa basato sul colorimetro fecale potrebbe migliorare la diagnosi precoce di AVB e consentire l'attuazione del Kasai in tempi più rapidi, con conseguente miglioramento della prognosi.

IL RUOLO DELL'INTERVENTO DI KASAI

Quando un lattante ha un quadro clinico-istologico orientativo di AVB deve essere sottoposto a laparotomia con esplorazione diretta delle vie biliari e, preferibilmente, a colangiografia intraoperatoria, per visualizzare l'albero biliare.

Se le vie biliari risultano pervie, la diagnosi di AVB può essere esclusa; in caso di atresia si deve procedere all'intervento derivativo di Kasai. L'intervento chirurgico di portoenteroanastomosi, che porta il nome del chirurgo giapponese Morio Kasai, che mise a punto tale tecnica negli anni '50, consiste nell'escissione dell'albero biliare atresico, nella dissezione della porta hepatis e nel confezionamento di un drenaggio biliare attraverso l'anastomosi con un'ansa digiunale di 40-50 cm defunzionalizzata a Y secondo Roux.

Il razionale di tale operazione è che minuscoli residui dei dotti biliari, che

rappresentano i canali residui, possono essere presenti nel tessuto fibroso della porta hepatis; tali canali possono essere in diretta continuità con il sistema dei dotti intraepatici. Se i dotti biliari situati in corrispondenza della transezione epatica sono colpiti dal processo atresico, non si avrà ripristino del flusso biliare e si assisterà allo sviluppo di cirrosi biliare.

La riuscita del trattamento chirurgico è correlata, oltre che alla precocità dell'intervento di Kasai, all'assenza di cirrosi al momento dell'operazione, all'esperienza dell'équipe chirurgica, alla mancata comparsa di colangite postoperatoria e, probabilmente, a fattori intrinseci al paziente. È stato enfatizzato che la prognosi dell'AVB è anche correlata alla severità della forma: le embriofetali sono quelle con una prognosi peggiore (*early-severe*)¹⁵.

I lattanti che rispondono bene all'operazione sono quelli in cui l'ittero e l'acolia fecale scompaiono nell'arco di 1-2 mesi. Di solito, per questi lattanti non c'è necessità di epatotraspianto nel breve termine. Recentemente, sono state riportate percentuali incoraggianti di sopravvivenza a lungo termine libera da epatotraspianto. Nei casi in cui dopo l'intervento di Kasai persista l'ittero, si parla di insuccesso. In questi pazienti, oltre alla colestasi, compaiono nel corso dei mesi insufficienza epatica protido-sintetica e ipertensione portale, e l'epatotraspianto costituisce l'unica procedura che può consentire la sopravvivenza a lungo termine¹¹.

Sebbene il **trapianto di fegato** rappresenti attualmente una valida opzione terapeutica per i bambini con AVB, si ritiene generalmente che in prima istanza tali pazienti debbano ricevere la portoenterostomia perché, come già accennato, c'è un gruppo di essi che con tale intervento può avere una sopravvivenza a lungo termine libera da epatotraspianto e talvolta anche da malattia epatica cronica¹⁰. L'intervento di Kasai inoltre non sembra peggiorare le difficoltà tecniche di un eventuale successivo trapianto. Infine, anche nei casi in cui il Kasai non è totalmente risolutivo, sembra comunque sufficiente a prolungare la sopravvivenza libera da epatotraspianto¹⁶⁻¹⁸.

QUALE FUTURO PER I BAMBINI CON AVB?

Per quanto riguarda la possibilità di sopravvivenza a lungo termine senza necessità di epatotraspianto, i risultati dei diversi studi hanno dimostrato una sopravvivenza a 2, 4 e 5 anni dalla portoenteroanastomosi variabile dall'85% al 91% (*Tabella II*).

Gli studi effettuati in Nord America e in Europa hanno evidenziato che il 30% dei bambini operati ha una sopravvivenza a 10 anni senza bisogno di epatotraspianto. Dati incoraggianti vengono dal Giappone, nello studio di Ohi: i bambini operati prima dei 60 giorni di vita sopravvivevano a 10 anni senza necessità di epatotraspianto nel 60% dei casi, mentre quelli trattati a un'età superiore ai 91 giorni di vita avevano un tasso di sopravvivenza senza epatotraspianto del 13%¹⁹.

Un recente studio condotto retrospettivamente in Canada su 349 pazienti trattati in 12 centri evidenzia che l'età media all'intervento chirurgico era di 65 giorni; il 7% era operato a meno di 30 giorni di vita e il 14% a più di 90. La sopravvivenza con fegato nativo era significativamente più elevata nei bambini operati a meno di 30 giorni di vita rispetto a quelli operati dopo i 90 (52% versus 21%, $p < 0,006$). Di quelli con Kasai praticato a meno di 30 giorni di vita, il 48% riceveva il trapianto epatico rispetto al 71% di quelli in cui il Kasai era praticato a un'età superiore ai 100 giorni. Nel complesso, la sopravvivenza con fegato nativo a 2, 5 e 10 anni era del 46%, 36% e 26%, rispettivamente.

Uno studio prospettico realizzato nel Regno Unito dal 1999 al 2005 ha analizzato i dati di 280 bambini con AVB, afferenti a tre centri ospedalieri. 269 bambini erano sottoposti al Kasai a un'età media di 52 giorni. 11 dei 280 pazienti erano sottoposti a un trapianto di fegato ancor prima di praticare il Kasai. I tassi di sopravvivenza con fegato nativo a 2 e a 4 anni dall'intervento di Kasai erano 55% e 47%, rispettivamente. Il tasso di sopravvivenza globale era del 91%. In 42 bambini (15%) con la sindrome BASM (atresia delle vie biliari e malformazione splenica) l'outcome era significativamente peggiore, con un

OUTCOME DEI PAZIENTI CON ATRESIA DELLE VIE BILIARI IN DIVERSE NAZIONI

Paese, anno e numero di centri	Numero di pazienti	Età al Kasai	Sopravvivenza con fegato nativo	Sopravvivenza dopo trapianto di fegato	Sopravvivenza globale
Giappone (1989-1999) 93 centri	1381	Mediana di 61-70 giorni	A 5 anni: 59,7%	-	A 5 anni: 59,7%
Regno Unito e Irlanda (1993-1995) 15 centri	93	Mediana di 54 giorni	A 5 anni: 30,1%	A 2,4 anni: 89%	A 5 anni: 85%
Stati Uniti (1997-2000) 9 centri	104	Mediana di 61 giorni	A 2 anni: 55,8%	A 2 anni: 88%	A 2 anni: 91,3%
Francia (1997-2002) 22 centri	271	Mediana di 57 giorni	A 4 anni: 42,7%	A 4 anni: 88,8%	A 4 anni: 87,1%
Inghilterra e Galles (1999-2002) 3 centri	148	Mediana di 54 giorni	A 4 anni: 51%	A 2 anni: 89%	A 4 anni: 89%

Tabella II

tasso di sopravvivenza a 4 anni del 77% e un tasso di sopravvivenza con fegato nativo del 32%.

Uno studio francese ha fornito i seguenti risultati: in totale erano valutati 743 bambini con AVB (472 osservati tra il 1986 e il 1996 e 271 tra il 1997 e il 2005), afferenti a 45 centri. L'età media al Kasai era di 60 giorni. Il tasso di sopravvivenza con fegato nativo dopo il Kasai era, rispettivamente, del 57%, 38%, e 32% a 2, 5, e 10 anni dall'intervento chirurgico. L'outcome era peggiore nei bambini sottoposti al Kasai a un'età superiore ai 90 giorni; per questi pazienti i tassi di sopravvivenza a 2 e 5 anni erano 42% e 27%, rispettivamente.

Negli Stati Uniti uno studio retrospettivo condotto su 104 pazienti osservati durante un periodo di 4 anni presso 9 centri aderenti al BARC (*Biliary Atresia Research Consortium*) ha evidenziato un tasso di sopravvivenza con fegato nativo a due anni dal Kasai del 56%²⁰. Un altro studio effettuato in Nord America ha dimostrato una sopravvivenza a lungo termine con fegato nativo del 35% a 10 anni e del 21% a 20 anni dall'intervento di Kasai.

Gli studi effettuati nel Regno Unito e in Francia suggeriscono che una politica di centralizzazione nella gestione di questa patologia migliorerebbe

l'outcome dei pazienti con AVB. I dati infatti mostrano risultati migliori in centri che effettuano almeno 5 Kasai all'anno.

LA REALTÀ ITALIANA E I PROBLEMI APERTI

Negli ultimi anni, nell'ambito della Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP), il nostro gruppo ha coordinato uno studio sull'outcome a breve e lungo termine dei bambini italiani con AVB osservati tra il 1985 e il 2004 in centri pediatrici in rapporto con la SIGENP. Dai nostri risultati è emerso che circa la metà dei pazienti italiani viene operata dopo i 60 giorni di vita e addirittura l'11% dopo i 90 giorni di vita. Abbiamo inoltre trovato una correlazione statisticamente significativa tra il valore di bilirubina diretta a un mese dopo il Kasai e l'outcome; infatti i pazienti che presentavano una bilirubinemia diretta a un mese dall'intervento inferiore a 1,6 mg/dl avevano una minore necessità di epatotraspianto rispetto a quelli con valori maggiori. Dal nostro studio è emerso ancora che il 33% dei bambini con AVB è esente da segni clinici e laboratoristici di epato-

patia dopo un follow-up mediano di 6 anni (*range*: 1 mese-22 anni). È ipotizzabile pertanto che questa percentuale di pazienti o almeno una sua parte possa non avere mai necessità di epatotraspianto.

Sulla base di questi dati la situazione italiana non sembra molto diversa da quella riportata in altre nazioni. Purtroppo non siamo riusciti a ottenere dati che coprissero l'intero territorio nazionale, per cui i risultati ottenuti riflettono solo una parte della realtà italiana. Sempre in ambito SIGENP il nostro gruppo ha tentato di affrontare l'annoso problema del ritardo diagnostico dell'atresia delle vie biliari che, come descritto sopra, è un problema mondiale²¹. L'implementazione di uno screening di massa per l'AVB presenta però numerosi limiti: il principale è rappresentato dal fatto che per questa malattia non c'è un intervento terapeutico sistematicamente risolutivo, anche se effettuato precocemente.

Per quanto riguarda la strategia adottata in altre nazioni di allertare le madri sul controllo del colore delle feci e delle urine nelle prime settimane di vita, bisogna considerare l'allarmismo che una simile iniziativa potrebbe generare a fronte di una malattia tutto sommato rara come l'AVB. La racco-

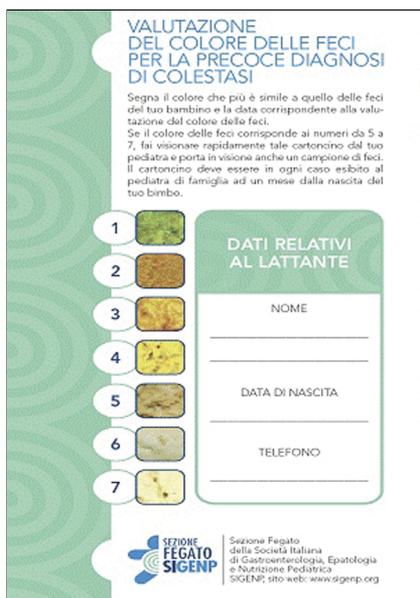


Figura 3. Colorimetro fecale.

MESSAGGI CHIAVE

□ L'atresia delle vie biliari è una condizione rara (1/18.000 nati vivi), a patogenesi forse flogistica, a rapida evoluzione post-natale, con esito in cirrosi.

□ I sintomi (ittero colestatico, acolia fecale) si rendono manifesti tra le 2 e le 6 settimane dopo la nascita. Questo richiede un attento e diretto controllo da parte del pediatra del colore delle feci nei casi sospetti (ittero protratto a bilirubina diretta).

□ Un calo dell'ittero e dei valori di bilirubinemia dopo la nascita non è incompatibile con la diagnosi.

□ L'intervento di epato-entero-anastomosi, se ci sono dei dotti pervi, o più spesso di porto-entero-anastomosi secondo Kasai, ristabilisce lo scarico biliare e può preservare, se effettuato nei primi 30-45 giorni di vita, da un successivo trapianto di fegato. Questo, che resta comunque l'intervento risolutivo, va programmato in funzione della insufficienza epatica secondaria, e può essere tanto più a lungo procrastinato quanto più precoce è l'operazione.

mandazione del NASPGHAN di testare la bilirubinemia diretta a tutti i neonati con persistenza dell'ittero a 2 settimane

PREGIUDIZI E CERTEZZE IN TEMA DI ATRESIA DELLE VIE BILIARI

Pregiudizi	Dati accertati
<ul style="list-style-type: none"> • L'apparente benessere e la buona crescita consentono di escludere una epatopatia severa nei lattanti itterici delle prime settimane di vita. • Dare poco valore all'esame diretto del colore delle feci e delle urine nel neonato itterico. Affidarsi a quanto riferiscono i genitori. • Livelli non particolarmente elevati di bilirubinemia totale o livelli in discesa di bilirubinemia totale rassicurano sull'assenza di un'epatopatia severa. • L'ecografia delle vie biliari è sempre in grado di confermare o escludere la presenza di AVB. • La biopsia epatica è sempre in grado di confermare o escludere la presenza di AVB. 	<ul style="list-style-type: none"> • Il benessere clinico e la normalità della crescita non escludono l'AVB: i lattanti con AVB presentano infatti buone condizioni cliniche generali e normale crescita staturale-ponderale. • È riportato che i genitori non sono affidabili ai fini della valutazione del colore di feci e urine. Il pediatra deve valutarlo direttamente in tutti i neonati itterici. • I valori di bilirubinemia totale possono diminuire durante il primo mese di vita anche nei neonati con AVB in conseguenza della fisiologica riduzione della quota indiretta nelle prime settimane di vita. • All'ecografia solo il riscontro del "triangular cord" è chiaramente suggestivo di AVB ma la sua visualizzazione è dipendente dall'abilità dell'operatore e dalla qualità dell'apparecchio ecografico. Nella maggior parte dei casi l'ecografia non è conclusiva. • Condizioni quali il deficit di α1-antitripsina, la fibrosi cistica, la sindrome di Alagille e la colestasi da nutrizione parenterale totale possono simulare dal punto di vista istologico l'AVB.

Tabella III

ne di vita se non allattati al seno e a 3 settimane se allattati al seno potrebbe, in teoria, rappresentare una strategia efficiente. Ma questa pratica comporterebbe l'esecuzione di un prelievo di sangue a un numero elevato di bambini sani (l'ittero a due settimane di vita è presente nel 2,4-15% dei casi, mentre l'AVB si ritrova nello 0,005-0,008%). Bisogna inoltre considerare i costi e le difficoltà tecniche che il prelievo può comportare in laboratori senza una specifica competenza pediatrica. In attesa che anche a livello internazionale si stabilisca la strategia ottimale, riteniamo opportuno sensibilizzare i pediatri di famiglia e quelli operanti nei punti-nascita sulla problematica della diagnosi precoce della colestasi neonatale.

In occasione dei controlli clinici che si effettuano dopo la dimissione dai nidi e durante il primo bilancio di salute, che di solito si pratica tra i 15 e 30 giorni di vita, si dovrebbe sistematicamente ricercare l'eventuale presenza di su-

bittero e di ittero, valutare direttamente il colore di feci e urine e ricercare l'eventuale presenza di epatomegalia. La valutazione del colore delle feci potrebbe avvalersi del colorimetro riportato in Figura 3. Si tratta di misure che di fatto rientrano nell'ordinario esame obiettivo e che non comportano costi aggiuntivi. Nei casi sospetti bisognerebbe testare prontamente la bilirubinemia diretta e, in caso di risultato patologico, inviare il paziente presso un centro di riferimento.

Per quanto riguarda la centralizzazione degli interventi di Kasai, che è fortemente raccomandata in letteratura e che è operativa in Paesi quali Francia e Regno Unito, essa non è attiva in Italia dove il numero delle strutture che effettuano il Kasai è presumibilmente superiore alla decina se non alla ventina. Si tratta di cifre che non sono assolutamente comparabili a quelle di Francia e Regno Unito dove sono operativi meno di quattro centri per nazione. È stato dimostrato che la centraliz-

zazione degli interventi ha un impatto favorevole sull'outcome, in quanto la percentuale di successo dell'intervento di Kasai cresce con l'aumentare del numero di nuovi pazienti annui nei singoli centri (54% per 2 nuovi casi/anno, 59,8% per 3-5 nuovi casi/anno, 77,8% per >20 nuovi casi/anno)²². Inoltre, con la centralizzazione, sarebbe facilitata la creazione di un Registro Nazionale per una raccolta più accurata dei dati, con possibile conseguente miglioramento delle conoscenze e quindi con possibili ricadute positive sulla gestione dell'AVB (Tabella III).

Indirizzo per corrispondenza:

Raffaele Iorio

e-mail: riorio@unina.it

Bibliografia

1. 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.
2. Petersen C. Pathogenesis and treatment opportunities for biliary atresia. *Clin Liver Dis* 2006;10:73-88.
3. Bouyahia O, Khelifi I, Mazigh SM, et al. Cholestasis in infants: a study of the Children's Hospital of Tunisia. *Tunis Med* 2008;86:128-35.
4. Bobo L, Ojeh C, Chiu D, Machado A, Colombani P, Schwarz K. Lack of evidence for rotavirus by polymerase chain reaction/enzyme immunoassay of hepatobiliary samples from children with biliary atresia. *Pediatr Res* 1997;41:229-34.
5. Riepenhoff-Talty M, Gouvea V, Evans MJ, et al. Detection of group C rotavirus in infants with extrahepatic biliary atresia. *J Infect Dis* 1996;174:8-15.
6. Bezerra JA, Tiao G, Ryckman FC, et al. Genetic induction of proinflammatory immunity in children with biliary atresia. *Lancet* 2002;360:1653-9.
7. Giannattasio A, Cirillo F, Liccardo D, Russo M, Vallone G, Iorio R. Diagnostic role of US for biliary atresia. *Radiology* 2008;247:912-3.
8. Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:4-21.
9. Inuma Y, Narisawa R, Iwafuchi M, et al. The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography infants with cholestasis. *J Pediatr Surg* 2000;35:545-9.
10. Hadzic N, Davenport M, Tizzard S, Singer J, Howard ER, Mieli-Vergani G. Long-term survival following Kasai portoenterostomy: is chronic liver disease inevitable? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:430-3.
11. Sokol RJ, Shepherd RW, Superina R, Bezerra JA, Robuck P, Hoofnagle JH. Screening and outcomes in biliary atresia: summary of a National Institutes of Health Workshop. *Hepatology* 2007;46:566-81.
12. Lai MW, Chang MH, Hsu SC, et al. Differential diagnosis of extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:121-7.
13. Matsui A, Dodoriki M. Screening for biliary atresia. *Lancet* 1995;345:1181.
14. Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, et al.; Taiwan Infant Stool Color Card Study Group. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatology* 2008;47:1233-40.
15. Desmet V. The cholangiopathies. In: Suchy FJ (Ed). *Liver Disease in Children*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001:39-62.
16. Shteyer E, Ramm GA, Xu C, White FV, Shepherd RW. Outcome after portoenterostomy in biliary atresia: pivotal role of degree of liver fibrosis and intensity of stellate cell activation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:93-9.
17. Azarow KS, Phillips MJ, Sandler AD, Hagerstrand I, Superina RA. Biliary atresia: should all patients undergo a portoenterostomy? *J Pediatr Surg* 1997;32:168-72.
18. Lang T, Kappler M, Dietz H, Harms HK, Bertele-Harms R. Biliary atresia: which factors predict the success of a Kasai operation? An analysis of 36 patients. *Eur J Med Res* 2000;5:110-4.
19. Ohi R. Biliary atresia. A surgical perspective. *Clin Liver Dis* 2000;4:779-804.
20. Shneider BL, Brown MB, Haber B, et al. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000. *J Pediatr* 2006;148:467-74.
21. Hoofnagle JH, Sokol RJ. Neonatal screening for biliary atresia. *Hepatology* 2006;43:646.
22. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland. *Lancet* 2000;355:25-9.

