L'ATRESIA DELLE VIE BILIARI E L'INTERVENTO CHIRURGICO DI KASAI

G. EKEMA
D. FALCHETTI

PARTE PRIMA

INTRODUZIONE

L'atresia delle vie biliari (AVB) è una patologia infiammatoria dei dotti biliari del periodo neonatale che porta all'obliterazione delle vie biliari extraepatiche, sostituite da un denso tessuto fibroso, e da un coinvolgimento progressivo dei dotti biliari intraepatici.

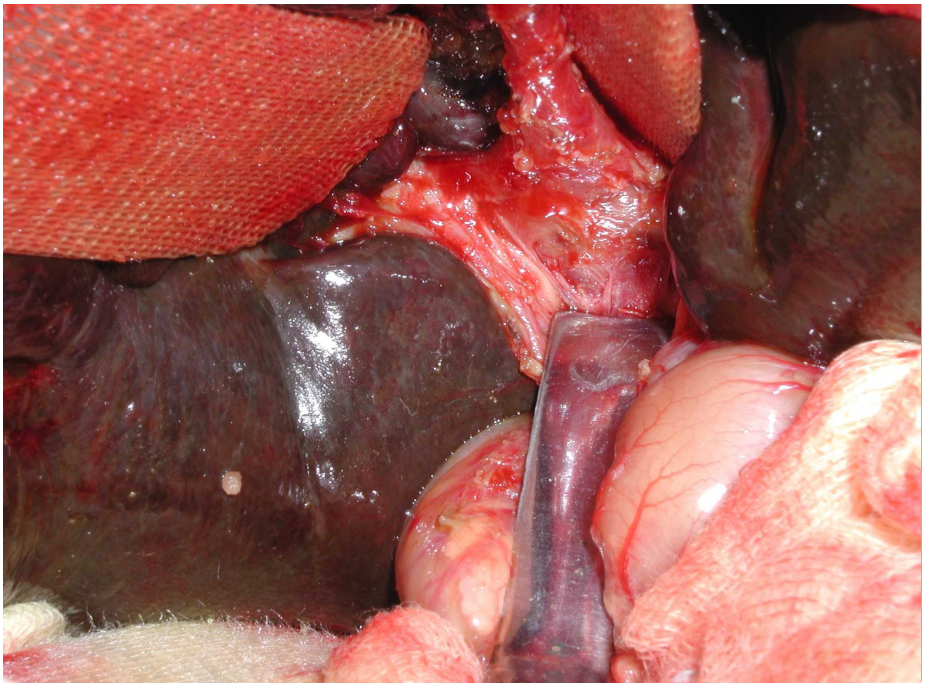


Fig. 1 Ilo epatico affetto da atresia delle vie biliari. Dotti epatici sostituiti da denso tessuto fibroso a livello della *porta hepatis.*

Ne consegue una sindrome colestatica evolutiva con fibrosi del fegato, per aumento del tessuto connettivale infiammatorio, associato a fenomeni di neoduttulogenesi, ossia di formazione

ex-novo di dotti biliari microscopici nel contesto degli spazi portali. Non trattata è letale entro i 2 anni, ma la strategia terapeutica sequenziale della portoenterostomia secondo Kasai, eventualmente seguita se necessario dal trapianto di fegato, consente la sopravvivenza con una buona qualità di vita in oltre il 90% dei casi.

Gli studi epidemiologici più attendibili attribuiscono all'AVB un'incidenza approssimativamente inferiore a 1:10000 (1:14000 in Svezia [1], 1:16700 in UK-EIRE [2], 1:19500 in Francia [3]), pertanto è da considerarsi una malattia rara. E' un'affezione ubiquitaria, non si conoscono differenze razziali significative mentre è universalmente riconosciuta una modesta prevalenza nel sesso femminile e nelle popolazioni asiatiche [4].
La presentazione più frequente è sporadica; sono stati segnalati rarissimi casi ad incidenza familiare [5].

In almeno il 10% dei casi sono presenti malformazioni associate; la più frequente è rappresentata dalla sindrome polisplenica, caratterizzata dalla presenza variabile di: polisplenia, situs viscerum inversus parziale o completo, agenesia della vena cava inferiore, vena porta preduodenale, levoisomerismo (fegato mediano, levocardia, polmoni bilobati), shunt cardiaco sinistro-destro con difetto settale e rare varianti della vascolarizzazione arteriosa epatica (rami supplementari dall'arteria mesenterica superiore per il lobo destro o dalla

arteria gastrica per il lobo sinistro) [6].

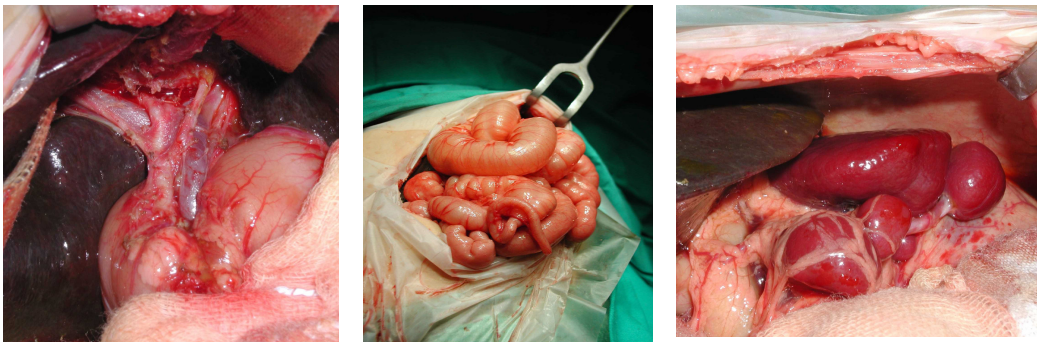


Fig. 2 Sindrome della polisplenia.
A) vena porta preduodenale; B) malrotazione intestinale; C) polisplenia.

EZIOPATOGENESI

L'origine e la causa della AVB sono ancora discusse. Sono state proposte varie ipotesi eziopatogenetiche, tra cui:

- **Fattori genetici.** Il loro ruolo è stato riconosciuto solo per i casi associati alle malformazioni coinvolte nella sindrome della polisplenia, che riguardano una percentuale fra il 10 e il 20% di tutti i casi di AVB. In questi soggetti la malattia è probabilmente secondaria ad un insulto durante la differenziazione del diverticolo epatico dall'intestino primitivo durante l'embriogenesi. Recentemente in alcuni di questi pazienti sono state individuate mutazioni del gene CFC1, coinvolto nella specie umana nella determinazione dell'asse sinistro-destro [7].

È stata anche supposta una possibile relazione fra questa forma sindromica di AVB e il diabete materno[8].

- **Fattori malformativi.** La compromissione dei dotti biliari intraepatici sarebbe secondaria ad un arresto nello sviluppo della mesenchimizzazione e del rimodellamento dello strato cellulare di epatociti primordiali (ductal plate) degli spazi portali [9, 10].

Fra l'11ma e la 13ma settimana post-fecondazione la placca duttale biliare primordiale attraversa una sequenza ben determinata di rimodellaggio che porta alla formazione di grossi dotti biliari circondati da tessuto mesenchimale a scopo trofico.
Questi dotti primitivi, da cui derivano i dotti biliari intraepatici, sono in continuità luminale con l'albero biliare extraepatico che ha un diverso abbozzo d'origine. (Fig. 3)
Nell'AVB l'esame dei residui biliari dimostra che la porta hepatis è avvolta in un tessuto fibroso insieme ad una struttura costituita dall'obliterazione del dotto epatico comune e/o del coledoco. L'immunocolorazione anti-citocheratina ha dimostrato somiglianza tra questi dotti anomali alla porta hepatis e i dotti biliari intraepatici in sviluppo nel primo trimestre.

L’AVB può dunque essere causata da un alterato processo di rimodellaggio a livello dell’ilo epatico, con persistenza di dotti fetali non sufficientemente supportati dal tessuto mesenchimale circostante. All’aumento del flusso biliare nel periodo perinatale, inizia una reazione infiammatoria intensa nel contesto di questi dotti anomali, presumibilmente da fuoriuscita di bile, con conseguente obliterazione dell’albero biliare.

In sostanza secondo questa ipotesi eziopatogenetica l’AVB può essere interpretata come il risultato di uno sviluppo deficitario del tessuto mesenchimale trofico attorno ai dotti biliari primitivi, con la conseguente compromissione della successiva differenziazione in dotti biliari maturi e definitivi.

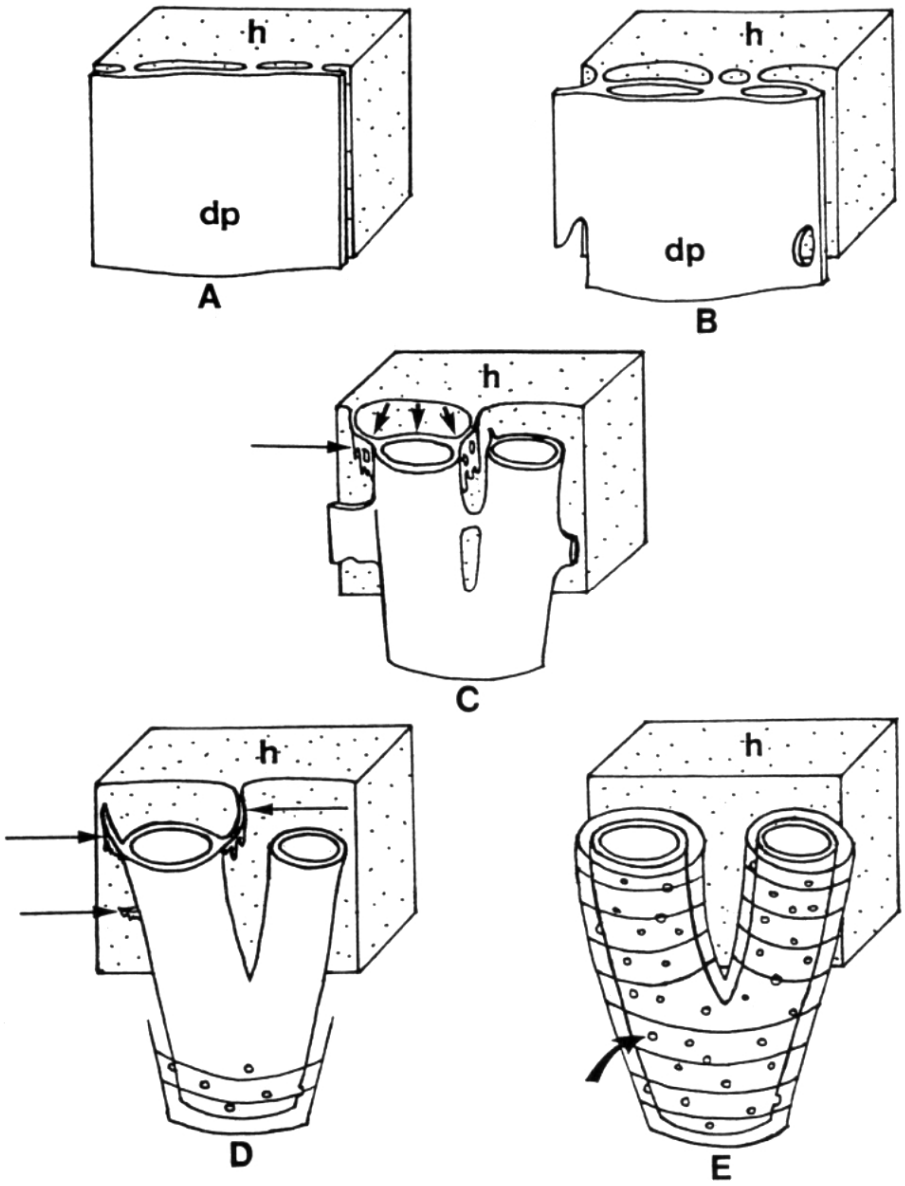


Fig. 3 Sequenza di sviluppo dei dotti biliari intraepatici dal piatto duttale (dp) e dal tessuto mesenchimale (frecce corte).

- **Insulto ischemico.** Ipoplasia e degenerazione dell'albero biliare per vascolarizzazione arteriosa deficitaria. L'ipotesi pur essendo suggestiva non è supportata da osservazioni dirette nè dal riscontro, a malattia avanzata, della vascolarizzazione epatica che risulta più deficitaria nella componente portale che in quella arteriosa.

- **Infezione virale.** L'ipotesi infettiva è sempre stata considerata per il tipo di alterazioni istopatologiche infiammatorie che accompagnano l'obliterazione dei dotti biliari. Le ricerche microbiologiche non hanno mai fornito supporto a questa ipotesi. In rari casi sono stati trovati riscontri associati a rotavirus, CMV, EBV, papillomavirus e soprattutto reovirus di tipo 3 [11], capaci di produrre una colangiopatia per una infezione pre- o perinatale.
  I quadri infiammatori che ne derivano nel modello animale sono comunque generalmente reversibili a differenza dell'AVB [12].

- **Processi infiammatori immuno-mediati.** La colangiopatia sarebbe il prodotto finale di fenomeni flogistici asettici persistenti, evolutivi e progressivamente obliteranti le vie biliari. Tale teoria è sostenuta dall'individuazione a livello delle cellule dell'endotelio biliare di una elevata espressione di molecole di

adesione intercellulare (ICAM-1, CD80, CD86 e CD40) e citochine (IL-6) [13].

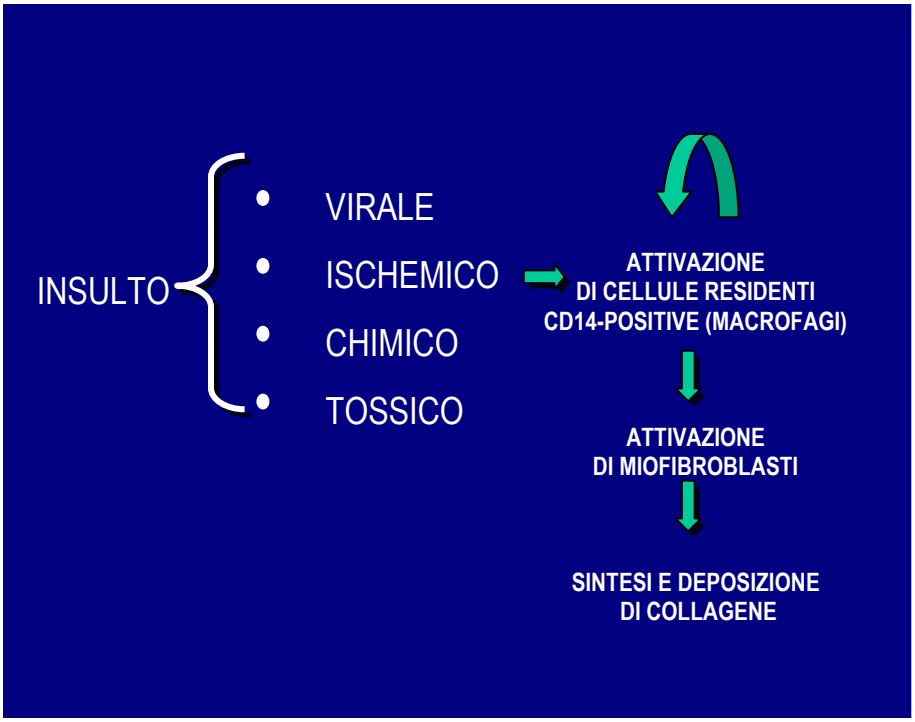


Fig. 4 Rappresentazione sintetica dell'ipotesi dell'automantenimento di processi infiammatori immuno-mediati.

L'entità e l'estensione di questa espressione immunologica sarebbe risultata correlata alla gravità della malattia sostenendo l'ipotesi di un danno progressivo mediato appunto dalla localizzazione delle molecole di adesione. Naturalmente non è certo quanto di questo supposto meccanismo patogenetico sia all'origine o una conseguenza della colangiopatia dell'AVB [14].

Tutte queste ipotesi non sono mutualmente alternative, né singolarmente convincenti per spiegare la causa della malattia. Attualmente l'orientamento più accreditato, soprattutto per quanto riguarda i casi non associati a sindrome malformativa, è di una patogenesi acquisita multifattoriale, in cui i principali fattori considerati, a partire da un evento iniziale malformativo, virale o tossico, in presenza di una suscettibilità immunologica geneticamente determinata, possano contribuire all'evoluzione verso una flogosi cronica evolutiva sclerosante.

ANATOMIA PATOLOGICA

La precoce sclerosi biliare determina il rapido instaurarsi di una colestasi associata alle alterazioni parenchimali caratteristiche della fibrosi epatica cirrogena. L'AVB coinvolge sia i dotti extra- che intraepatici in maniera variabile, configurando così differenti quadri anatomo-patologici. Sono stati definiti 3 tipi principali:

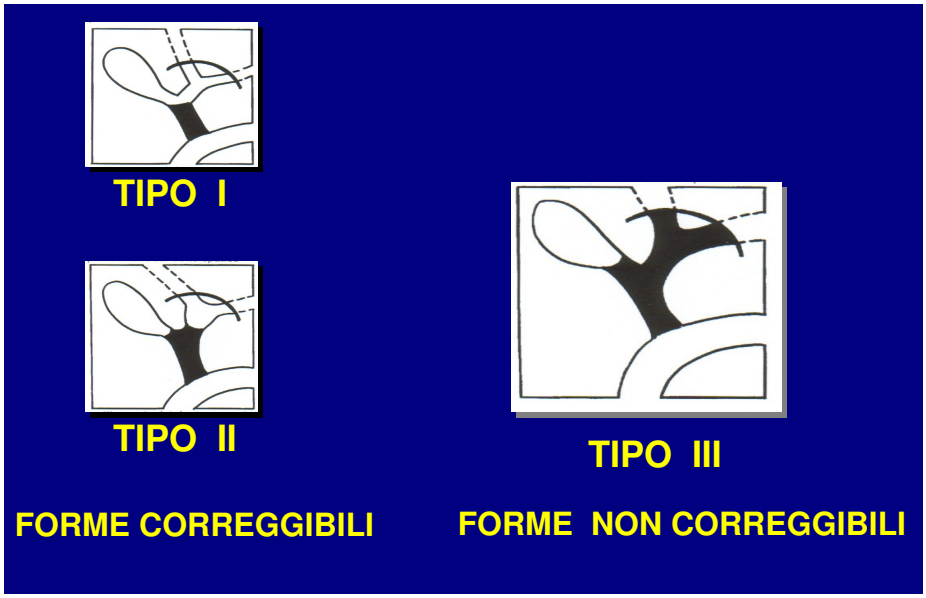


Fig. 5 Atresia delle vie biliari. Quadri anatomo-patologici macroscopici.

AVB tipo I e II: forme classificate in passato come "*correggibili*" per la presenza di un moncone prossimale di via biliare comunicante con l'albero biliare intraepatico, che possono essere corrette con un'anastomosi bilio-digestiva diretta di tipo

convenzionale. Queste varianti rappresentano una esigua minoranza di tutti i casi di AVB.

AVB tipo III: forme una volta classificate come "*non correggibili*", in cui sono obliterati i dotti epatici destro e sinistro, sostituiti da un densa massa fibrosa in profondità lungo i due peduncoli glissoniani. Queste forme rappresentano la grande maggioranza dei casi di AVB (oltre l'80%) In questi casi la colecisti è piccola, contratta, a contenuto esclusivamente mucoso. Nell'ambito delle forme di tipo III è possibile la pervietà residua di alcuni tratti delle vie biliari extraepatiche, in particolare della colecisti, del dotto cistico e del coledoco, oppure la formazione di piccole dilatazioni cistiche all'ilo epatico. Queste rare varianti non costituiscono il presupposto per trattamenti alternativi e sono comunque da considerarsi analoghe alle forme più comuni di AVB di tipo III [15]. (Fig. 6)

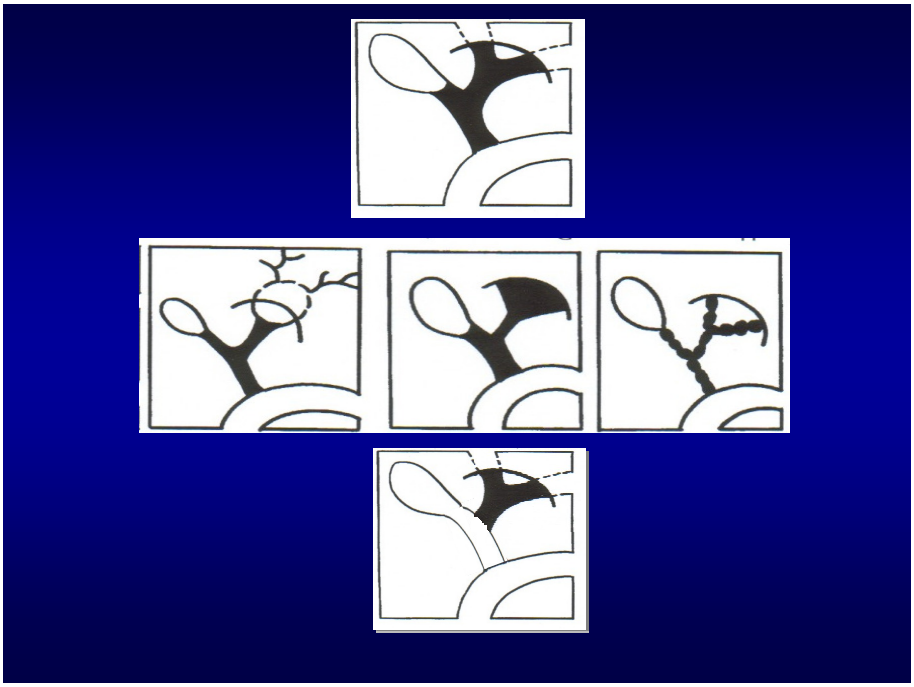


Fig. 6 Atresia delle vie biliari tipo III. Varianti.

L'esame istopatologico delle biopsie epatiche negli stadi più precoci mostra a livello degli spazi portali edema con un infiltrato infiammatorio linfocitario prevalentemente CD4+, colestasi con ristagno di bile e trombi biliari e con proliferazione di duttuli biliari neoformati. Nelle fasi conclamate l'AVB porta a fibrosi epatica con formazione di ponti connettivali fra gli spazi portali, deposito di collagene ed evoluzione in cirrosi associata clinicamente a fenomeni di ipertensione portale e insufficienza di sintesi epatica. [16] (Figg. 7 – 11)

AVB: aspetti anatomo-patologici

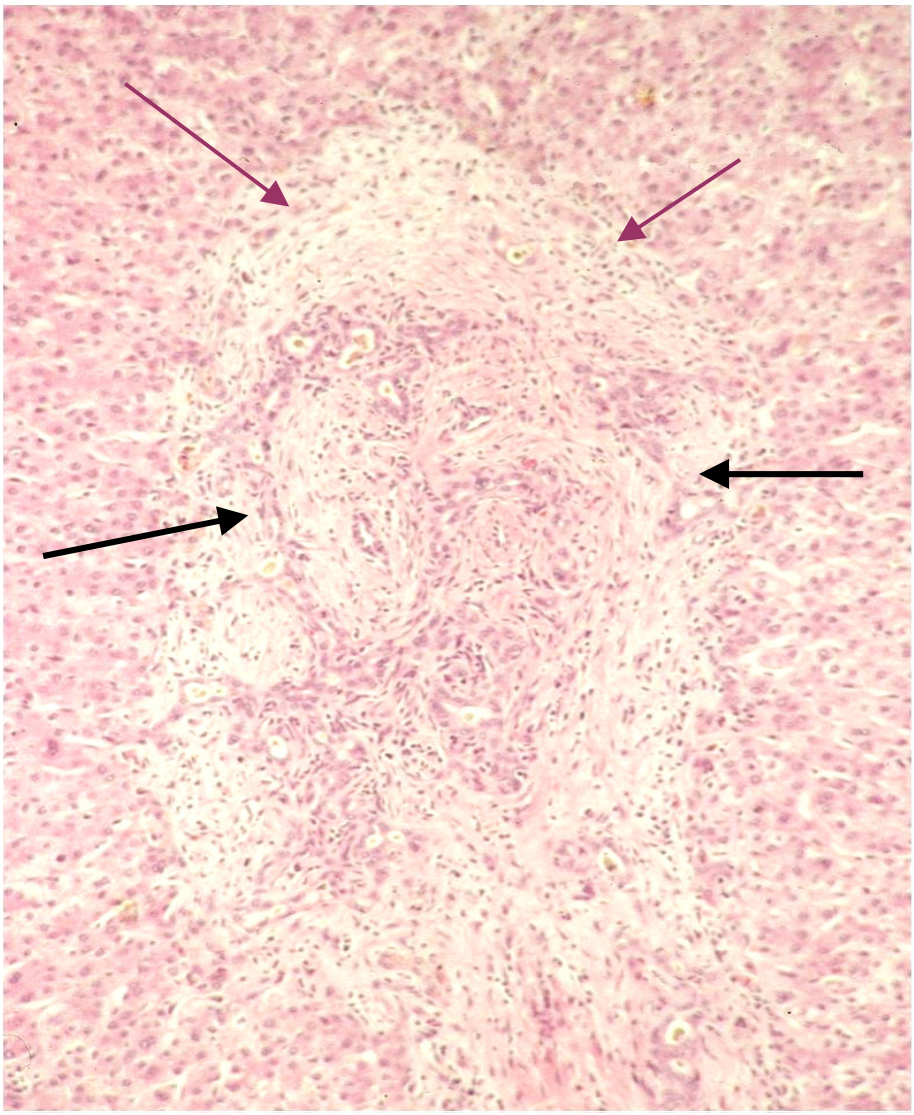


Fig. 7 Parenchima epatico colorato con EE : spazio portale allargato per fibro-edema ed eccesso dei dotti dovuto a proliferazione di dotti biliari preesistenti e a fenomeni di metaplasia duttulare marginale → fibro-edema; ➡ proliferazione duttulare.

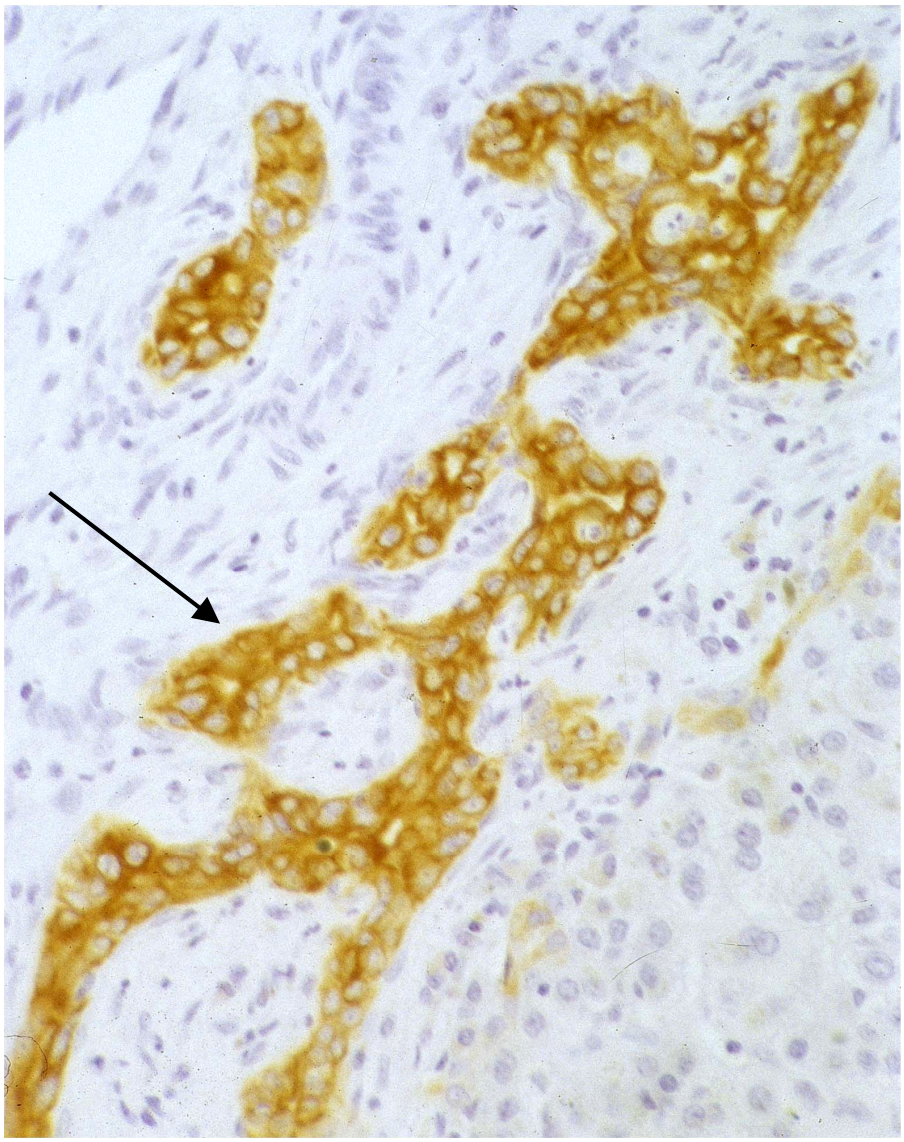


Fig. 8 Proliferazione duttulare evidenziata con citocheratina AE1 alla colorazione immunoistochimica.

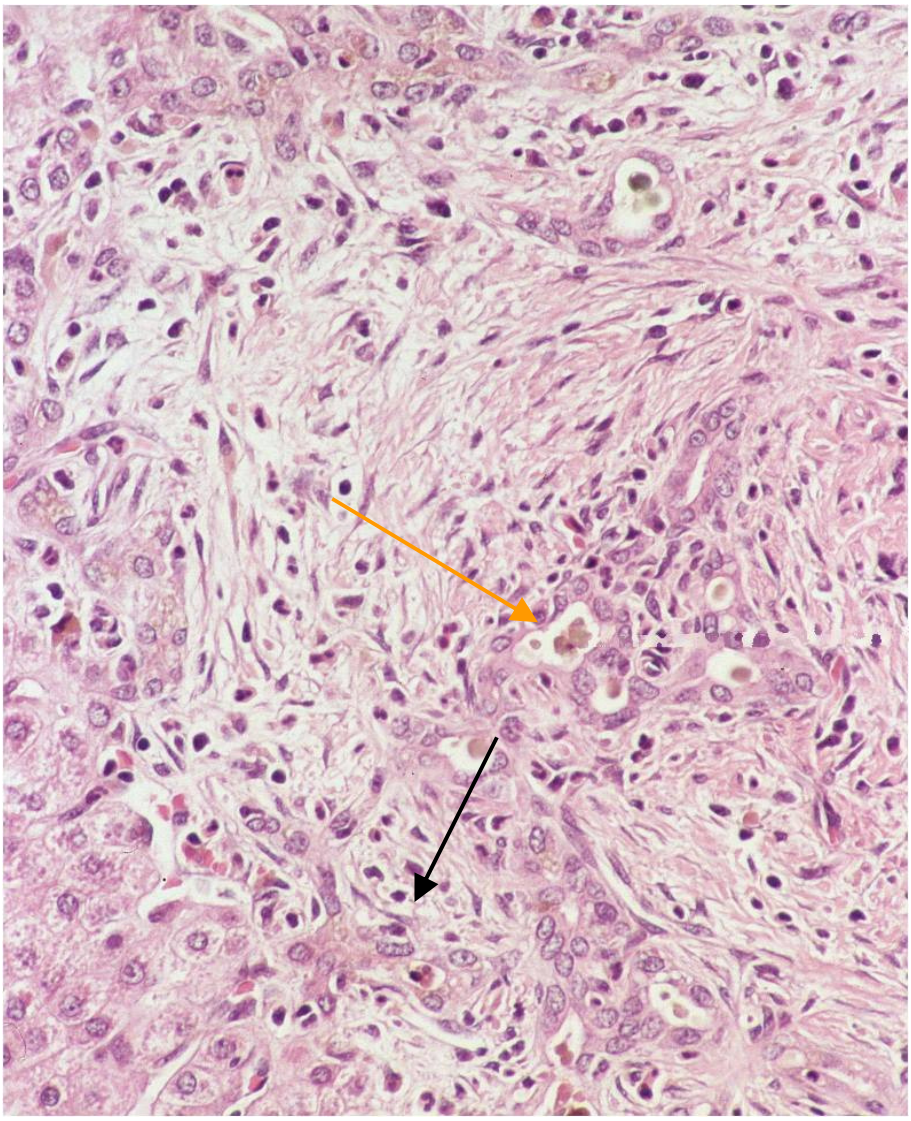


Fig. 9 Colorazione con EE. Evidenza di colestasi con ristagno di bile e presenza di dotti biliari associata a proliferazione duttulare
→ trombo biliare; → proliferazione duttulare.

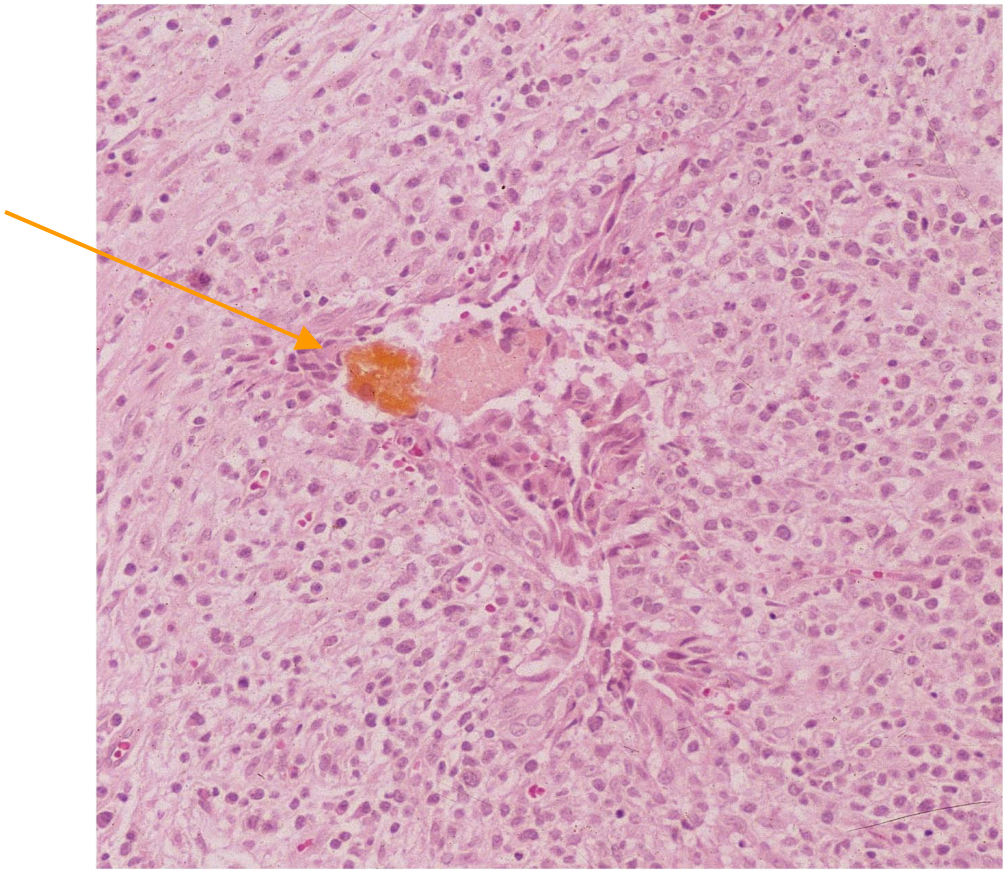


Fig. 10 Colorazione con EE. Colestasi in dotto biliare (metaplasico) marginale con trombo biliare e flogosi associata con cellule giganti plurinucleate.

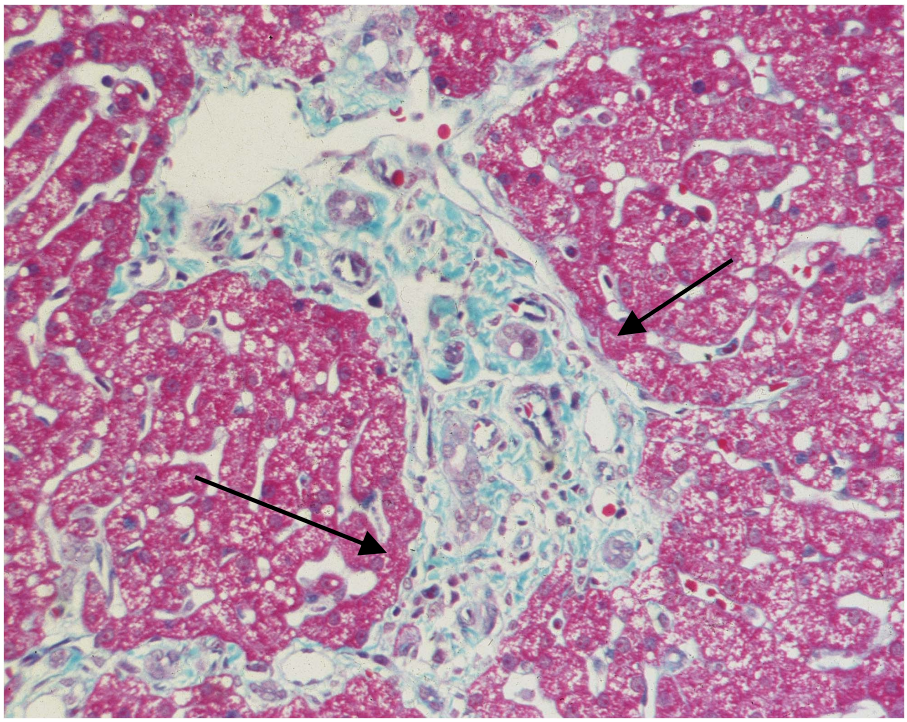


Fig. 11 Colorazione istochimica tricromica. AVB avanzata.
Evidenza di setti e ponti connettivali a partenza dagli spazi portali con delimitazione di noduli parenchimali.

SINTOMATOLOGIA

Anamnesi

- Pur potendosi verificare anche in bambini prematuri, il neonato affetto da AVB è solitamente *a termine* e di peso appropriato per l'età gestazionale, con un *ittero* spesso in continuità con quello fisiologico.

- Il primo segno clinico è la comparsa di una *ipo-acolia delle feci* che diventano poi *persistentemente depigmentate; le urine, a loro volta ipercromiche,* talvolta possono indurre in errore colorando le feci.

Fig. 12 Feci ipocoliche (a) e acoliche (b)

Esame Obbiettivo

Generalmente il bambino è in *buone condizioni generali; con stato di nutrizione conservato.* L'ittero sclero-cutaneo è evidente, con sfumatura verdinica quando l'iperbilirubinemia è molto elevata. Nelle fasi conclamate e negli stati avanzati può rendersi manifesto un ippocratismo digitale. (Fig. 13)

Fig. 13 Neonato a termine di peso adeguato con ittero colestatico da atresia delle vie biliari

Il *fegato è sempre aumentato di volume e consistenza, con margine spesso arrotondato*, mentre la *splenomegalia,* segno di un'ipertensione portale secondaria, è incostante e comunque più tardiva. L'ascite è un reperto insolito in epoca neonatale. (Fig. 14)

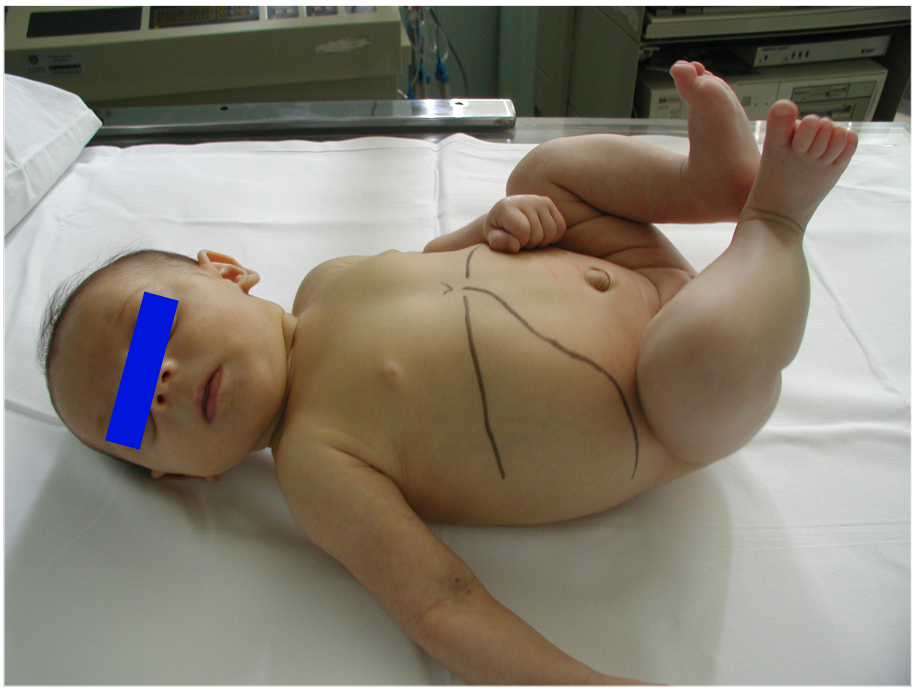


Fig. 14 Neonato con ittero e distensione addominale da epatomegalia per atresia delle vie biliari

DIAGNOSI

Una diagnosi precoce ed una chirurgia tempestiva migliorano la prognosi dei neonati con AVB.
L'ittero neonatale che si protrae oltre le 2 settimane impone l'inquadramento e l'esecuzione di test diagnostici.
La caratteristica biochimica dell'AVB è l'iperbilirubinemia diretta ma esiste una notevole sovrapposizione di reperti clinici, biochimici, radiologici ed istologici con altre cause di ittero neonatale.
Non esiste un singolo reperto pre-operatorio patognomonico di AVB, ma il ragionevole sospetto viene evocato dalla concomitanza di più elementi diagnostici.

Dati di laboratorio

La colestasi è il dato saliente della malattia ma non esiste un quadro ematochimico patognomonico dell'AVB [17]. Il sospetto diagnostico non è nemmeno correlabile alla severità della sindrome colestatica. Le indagini di laboratorio assumono un significato molto indicativo per i seguenti valori:

- Bilirubina tot. > 8 mg% con frazione coniugata responsabile del 60-80%
- Transaminasi < 10 x N
- GammaGT ≥ 10 x N
- PT – PTT nei limiti della norma
- Gammaglobuline nei limiti della norma

Parallelamente a questi dati vanno ricercati i parametri biochimici specifici volti ad escludere le altre cause congenite, metaboliche e infettive di iperbilirubinemia diretta [17]. (Tab. 1)

Tabella 1: le più comuni patologie colestatiche del neonato diverse dall'atresia delle vie biliari

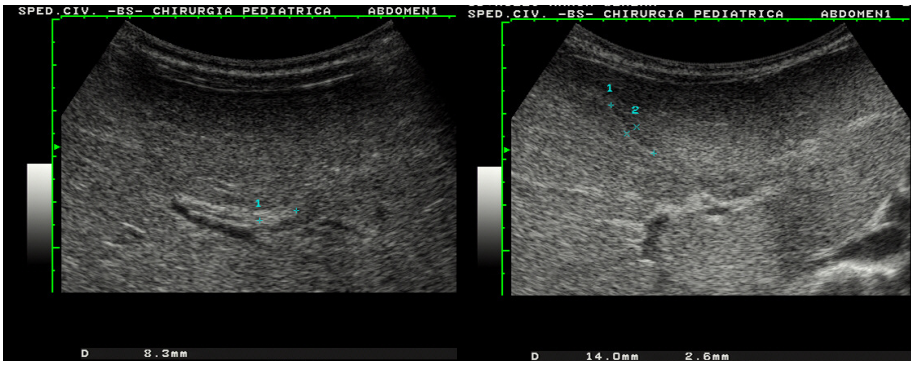
PATOLOGIE COLESTATICHE		INDAGINI DIAGNOSTICHE
Infettive	• Toxoplasma • CMV • Epatite B • Rosolia • Reovirus tipo III • Herpes Simplex • Varicella • Virus coxackie	➢ Test sierologici specifici
Metaboliche	• Deficit di alfa-1 antitripsina • Fibrosi cistica • Galattosemia • Fruttosemia • Colestasi familiare di Byler • Glicogenosi	➢ Elettroforesi proteica ➢ Indagine genetica ➢ Test specifici ➢ Test specifici ➢ Colangiografia, Indagine genetica ➢ Test specifici
Paucità delle vie biliari intraepatiche	• sindromica (S. di Alagille) • non sindromica	➢ Ecocardiogramma, Rx rachide, visita oculistica, colangiografia, indagine genetica

Diagnostica per immagini

- **Ecografia***:* è la metodica strumentale non invasiva di scelta.

I reperti caratteristici della malattia sono:

- a) area iperecogena a livello dell'ilo epatico (*triangular cord*), corrispondente anatomicamente ai dotti biliari extraepatici sostituiti da una massa fibrosa densa; questo segno per sensibilità e specificità raggiunge una elevatissima accuratezza diagnostica, configurandosi come il dato strumentale più significativo per la diagnosi non invasiva di AVB [18, 19]. (Fig. 15A)
- b) colecisti ipoplasica o non visualizzabile anche dopo prolungato digiuno. Di recente è stato proposto un altro segno (*gallbladder ghost triad*) rappresentato dal riscontro di colecisti di lunghezza inferiore a 1.9 cm, dismorfica, a contorno irregolare, con perdita dell'ecogenicità della mucosa e spessore indistinto della parete [20]. (Fig. 15B)



A **B**

Fig. 15 Aspetto ecografico di fegato con atresia delle vie biliari:
A) parenchima diffusamente iperecogeno e immagine di "triangular cord" a livello dell'ilo epatico;
B) colecisti contratta, dismorfica e ipoplasica.

- c) aumento di volume del fegato con ecostruttura disomogenea e iperecogena;
- d) eventuale ipertrofia del lobo epatico di sinistra (cosiddetto fegato mediano, segno di levoisomerismo), presenza di polisplenia e/o di altri segni suggestivi della sindrome correlata; la splenomegalia è un reperto poco significativo.

I dotti biliari intraepatici non sono dilatati pertanto il riscontro di dilatazioni transoniche intraepatiche o all'ilo prive di flusso all'ecodoppler evoca il sospetto di altre patologie colestatiche (dilatazione congenita delle vie biliari, ostruzione intrinseca da concrezioni biliari).

- Altre indagini strumentali (**TC, RMN, scintigrafia epatica**) risultano di esecuzione più complessa e costosa e sostanzialmente non aumentano la sensibilità diagnostica. In particolare il potere di risoluzione di TC e RMN pone problemi nel discriminare la pervietà dei dotti biliari neonatali, mentre la scintigrafia definisce meglio la funzionalità epatocitaria residua che non la capacità di dismissione dell'albero biliare.
- In alcuni contesti è stata utilizzata la **ERCP** che è tecnicamente impegnativa, richiede uno strumento dedicato nelle prime settimane di vita ed è risultata eseguibile in non più del 90% dei casi [21]. La difficoltà e il rischio non indifferente di falsi positivi non la rendono una metodica diagnostica di scelta. (Fig. 16)

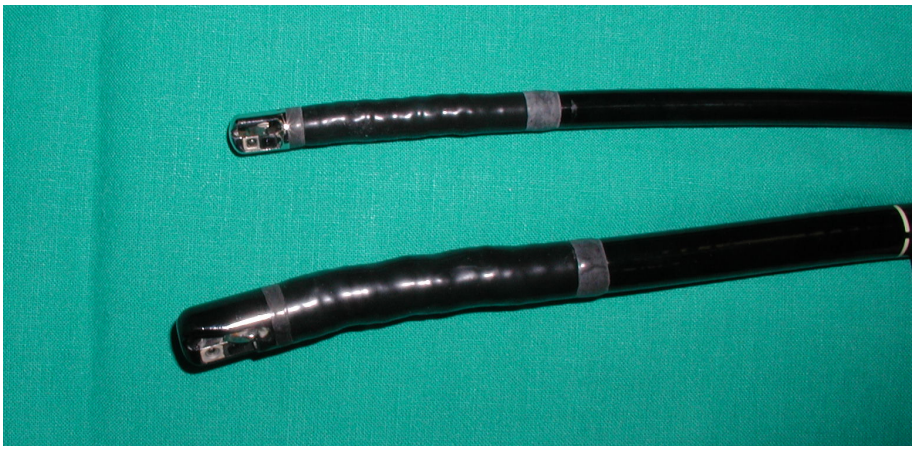


Fig. 16 Duodenoscopio neonatale a fibre ottiche (diametro 8mm) a confronto con il comune duodenoscopio pediatrico (diametro 11mm)

- Pur essendo note le caratteristiche istologiche tipiche della malattia, la biopsia epatica percutanea non riveste un ruolo fondamentale nella diagnostica di AVB per la scarsità di materiale biologico prelevabile che spesso non consente una valutazione istologica adeguata. Il prelievo inoltre comporta evidenti rischi connessi alla metodica e non dà informazioni sullo stato delle vie biliari extraepatiche, dove è prevalente la colangiopatia all'esordio della malattia.

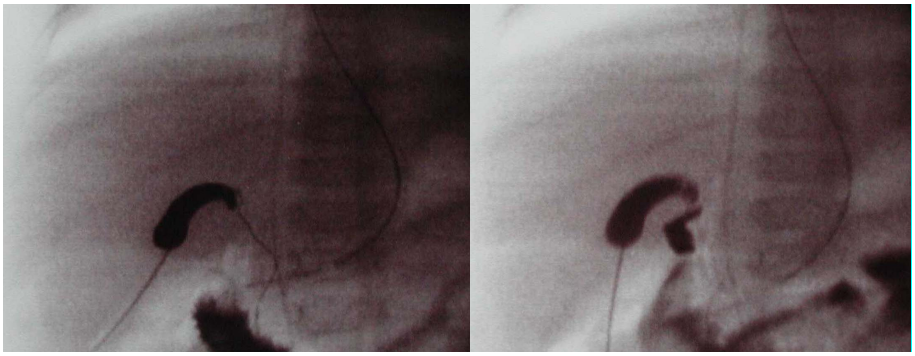
Data l'importanza della precocità sul successo del trattamento non va sprecato tempo per test laboriosi e sofisticati o nell'osservazione clinica. Il ragionevole sospetto di AVB deve portare all'esplorazione chirurgica delle vie biliari possibilmente entro i 3 mesi di vita.

In pratica nel neonato itterico il sospetto di AVB è sostenuto dall'insieme dei dati anamnestici, clinici, ematochimici ed ecografici ed è sintetizzato in:

- ittero colestatico persistente da 1-2 settimane
- ipo- acolia fecale e ipercromia urinaria
- *iperbilirubinemia* diretta oltre il 60% della bilirubina totale
- gammaGT elevate
- colecisti piccola o non evidenziabile all'ecografia, eventualmente associata al segno del "triangular cord"
- esclusione, mediante test specifici, di altre epatopatie compatibili con il quadro clinico in osservazione

in base a questi criteri il ragionevole sospetto di AVB fa porre l'indicazione all'immediata esplorazione chirurgica per definire con certezza la diagnosi; eventuali dubbi sulla pervietà delle vie biliari sono chiariti dalla *colangiografia intraoperatoria* transcolecistica.

L'accuratezza di tale indagine può essere aumentata dal clampaggio del coledoco, permettendo di ottenere una diagnosi corretta anche delle forme di tipo III, che possono essere associate ad una normale pervietà del dotto cistico e del coledoco. (Fig. 17 A e B)

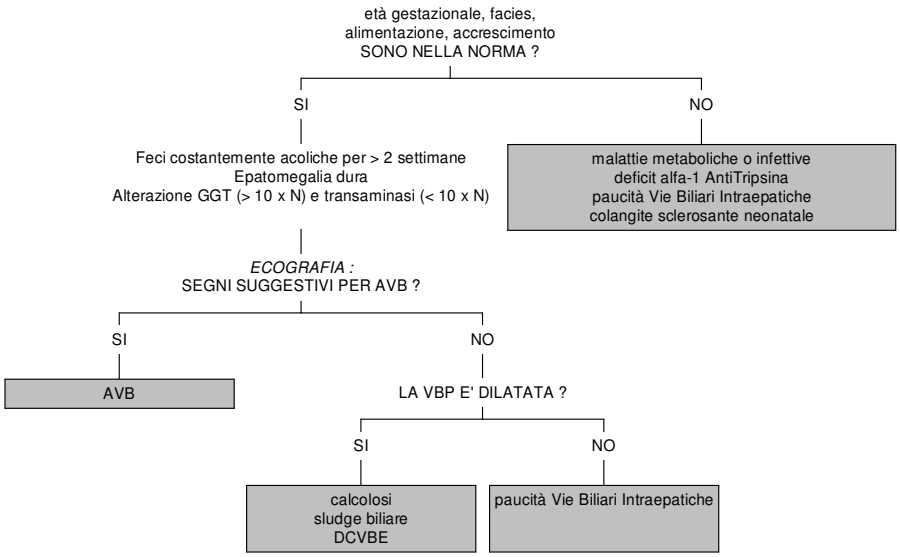


A **B**

Fig. 17 Colangiografia intraoperatoria transcolecistica:
A) pervietà della colecisti, dotto cistico e coledoco; duodeno contrastato; B) l'iniezione di m.d.c. dopo clampaggio del coledoco evidenzia la mancata opacizzazione dell'albero biliare a monte (atresia delle vie biliari tipo III).

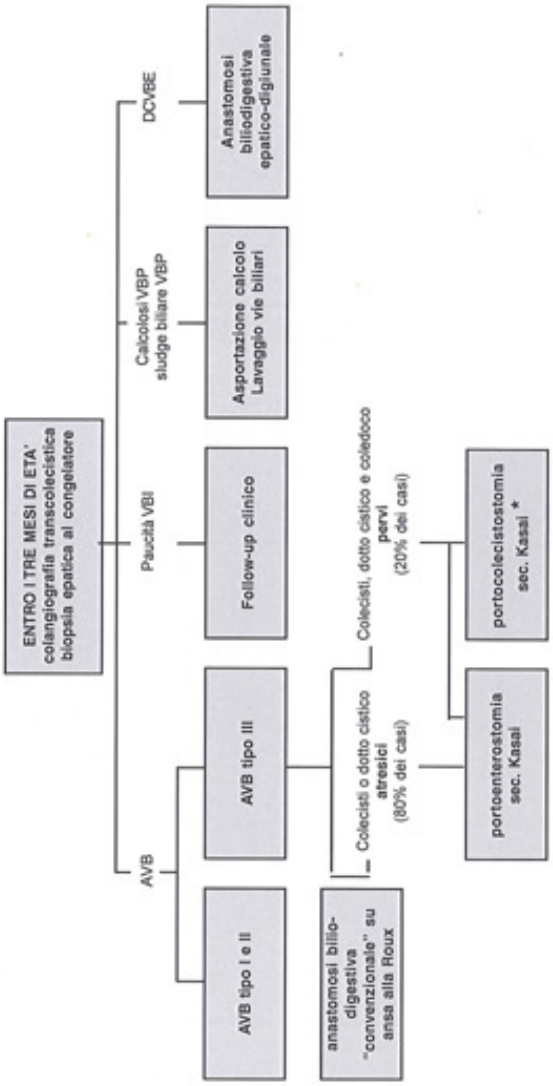
Contestualmente l'esame istopatologico estemporaneo di una biopsia chirurgica a cuneo del fegato consente la valutazione dei reperti microscopici parenchimali tipici dell'atresia delle vie biliari.

ALGORITMO DIAGNOSTICO-DIFFERENZIALE E TERAPEUTICO



AVB	=	Atresia delle Vie Biliari
VBI	=	Vie Biliari Intraepatiche
DCVBE	=	Dilatazione Congenita delle Vie Biliari Extraepatiche

modificato da: D.Falchetti, A.Dessanti. Ittero colestatico in: “Chirurgia pediatrica” Ed. G.B. Parigi; Masson 2005



AVB	=	Atresia delle Vie Biliari
VBI	=	Vie Biliari Intraepatiche
VBP	=	Vie Biliari Principale
DCVBE	=	Dilatazione Congenita delle Vie Biliari Extraepatiche
*	=	Indicazione teorica

modificato da: D.Falchetti, A.Dessanti. Ittero colestatico in: “Chirurgia pediatrica” Ed. G.B. Parigi; Masson 2005

Questa procedura costituisce l'accertamento diagnostico definitivo ed in caso di conferma, permette di passare direttamente al trattamento della malattia.

L'unica possibilità terapeutica dell'AVB è chirurgica e consiste in una derivazione bilio-digestiva che, nel caso di atresia di tipo I e II può essere una epaticodigiunoanastomosi convenzionale, previa asportazione del tratto atresico di via biliare principale, oppure, nel caso di atresia di tipo III una epatoportoenteroanastomosi secondo Kasai.

L'intervento di epatoportoenteroanastomosi secondo Kasai ha come scopo la creazione di una anastomosi fra le microstrutture biliari neoformate, presenti in profondità nel contesto della massa fibrosa che ha sostituito le vie biliari all'ilo epatico, ed un'ansa digiunale isolata montata alla Roux [22].

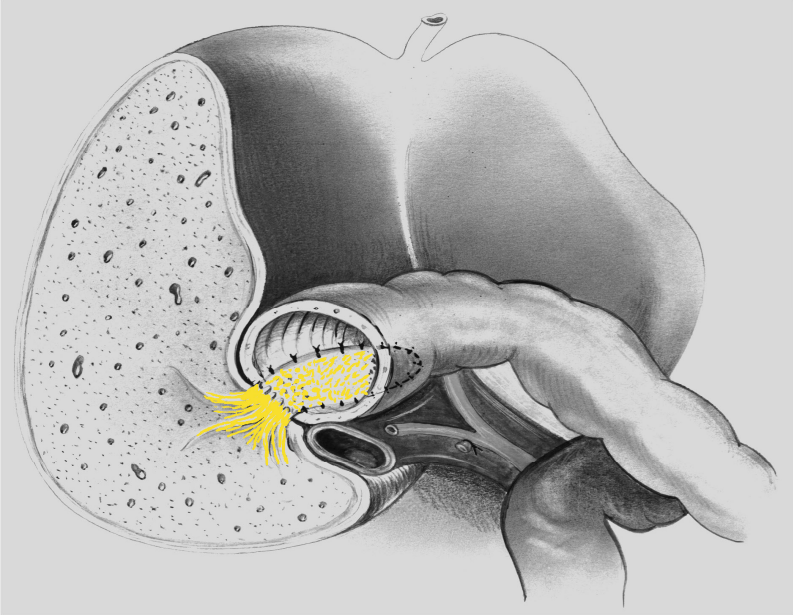
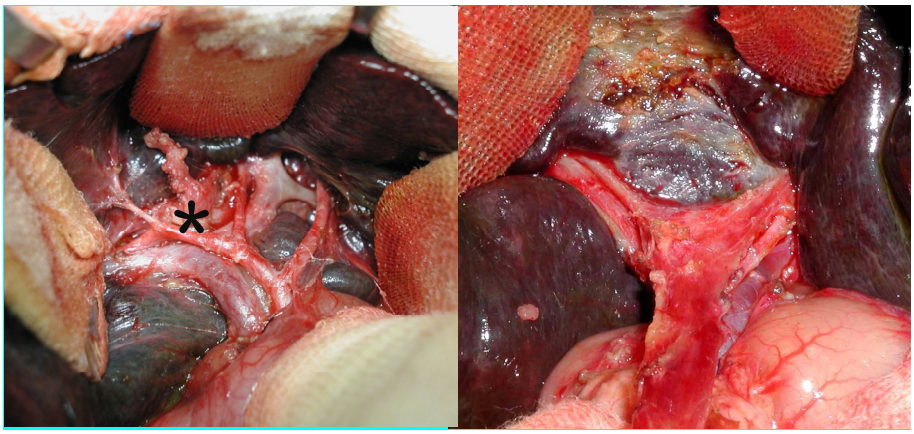


Fig. 18 Schema della portoenterostomia secondo Kasai: il drenaggio biliare è consentito dai microduttuli biliari neoformati all'interno dell'ansa intestinale anastomizzata direttamente all'ilo epatico.

L'intervento prevede:

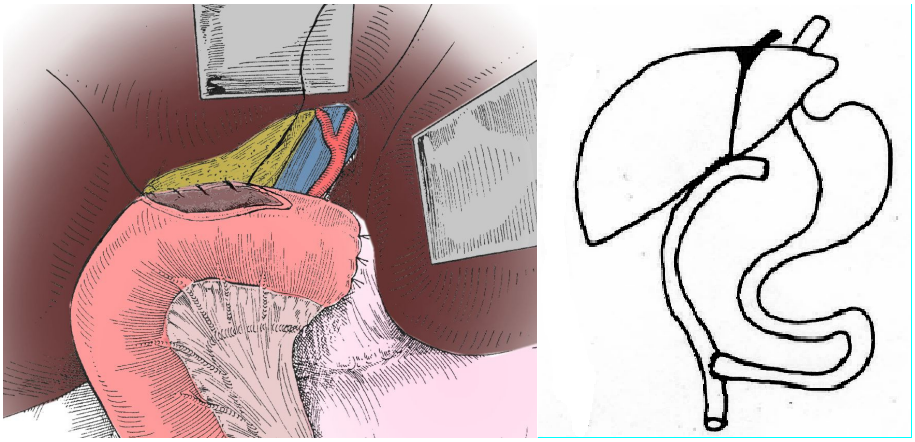
a) la dissezione e asportazione in profondità nell'ilo epatico del nucleo fibroso che ha sostituito le vie biliari extraepatiche atresiche; (Fig. 19 A e B)



A B

Fig. 19 Ilo epatico nell'atresia delle vie biliari. A) dissezione delle strutture vascolari dell'ilo per ottenere l'isolamento completo della placca fibrosa * che costituisce le vie biliari obliterate. B) ilo epatico dopo la rimozione delle vie biliari obliterate

b) l'anastomosi di un'ansa digiunale, lunga almeno 40 cm., montata alla Roux sulla placca fibrosa residua, dove si aprono i microscopici dotti biliari neoformati.



A B

Fig. 20 Schema della epatoportoenterostomia secondo Kasai I.
A) anastomosi portodigiunale (parte posteriore);
B) schema della ricostituzione della continuità intestinale

Per ottenere un adeguato flusso biliare dai canalicoli neoformati, la dissezione della placca ilare deve approfondirsi a livello della biforcazione portale, anteriormente al lobo caudato, lungo i rami principali destro e sinistro, fino al limite della placca fibrosa sul parenchima epatico [23].

Alla tecnica originale di Kasai sono state apportate numerose modifiche che prevedono derivazioni esterne parziali (Kasai II, Kasai III) o complete (Sawaguchi, Suruga I e II, Lilly-Altman, Ueda). La mancanza di sostanziali vantaggi rispetto alla tecnica originale ha fatto sì che oggi queste varianti rivestano soltanto un valore storico e che l'intervento ormai universalmente eseguito sia la portoenterostomia secondo Kasai I [22].

Menzione particolare merita la tecnica di porto-colecistoanastomosi, che può essere utilizzata solo nei casi di atresia delle vie biliari limitata ai dotti epatici, con pervietà della colecisti, dotto cistico e coledoco. (Fig. 6) I risultati di questa tecnica, che non richiede la defunzionalizzazione del digiuno e conserva l'efficacia antireflusso dello sfintere di Oddi, purtroppo sono stati spesso deludenti per la precoce ripresa dell'ittero, dovuto al progressivo coinvolgimento atresiante del coledoco precedentemente pervio[24]. In tali casi si è sempre resa necessaria la revisione chirurgica e la conversione nella classica epatoportoentero-anastomosi secondo Kasai; pertanto anche la porto-colecistoanastomosi attualmente non viene più considerata una valida alternativa.

Allo scopo di prevenire eventuali episodi di colangite ascendente all'intervento di Kasai è stata successivamente proposta una valvola antireflusso per intussuscezione, secondo Tanaka, al piede dell'ansa defunzionalizzata, finora senza risultati decisivi [25].

Le complicanze strettamente legate alla procedura chirurgica rientrano nella comune percentuale di rischio per una anastomosi bilio-digestiva con confezionamento di ansa defunzionalizzata alla Roux. Nei pazienti operati ad una età superiore ai 3 mesi è stata osservata una incidenza maggiore di emorragia postoperatoria dalla *porta hepatis*; data l'omogeneità della procedura chirurgica, è evidente che si tratti di una complicanza legata al tipo di paziente e non alla procedura stessa.

RISULTATI A BREVE TERMINE

Il ripristino di un buon drenaggio biliare post-operatorio, che è lo scopo dell'intervento chirurgico, si manifesta clinicamente con l'evacuazione di feci pigmentate, cui segue una progressiva riduzione della bilirubinemia fino a valori normali, nell'arco di alcune settimane.
I fattori che contribuiscono significativamente al successo dell'intervento chirurgico di epatoportoenteroanastomosi sec. Kasai sono:

- Precocità dell'intervento chirurgico (i migliori risultati si ottengono entro i primi 3 mesi di vita, dopo i quali il processo sclerosante vanifica le possibilità di drenaggio biliare conseguente alla neoduttulogenesi).
- Corretta dissezione del nucleo fibroso all'ilo epatico
- Sufficiente neoduttulogenesi all'ilo epatico (neoduttuli di diametro > 150µm)
- Entità della fibrosi portale

Coadiuvante all'intervento è il trattamento farmacologico post-operatorio con lo scopo di:

- **Stimolare e mantenere un buon drenaggio biliare** (farmaci coleretici -UDCA- e steroidi) La terapia antinfiammatoria steroidea viene utilizzata in numerosi centri; un effetto positivo sul flusso biliare statisticamente significativo è stato riportato in piccole serie di pazienti [26,27,28].
- **Prevenire l'insorgenza di eventuali colangiti ascendenti** (farmaci antibiotici, da proseguire anche a cicli per alcuni mesi) [29,30]; tuttavia non sono presenti in letteratura studi randomizzati sulla reale efficacia profilattica di questi trattamenti.

- **Supplire al ridotto assorbimento intestinale da alterato ciclo entero-epatico degli acidi biliari** (somministrazione parenterale di vitamine liposolubili A, D, E e K e supplementazione nella dieta per os di acidi grassi a catena media –olio MCT-) [31]

È inoltre importante compensare gli effetti dell'epatopatia cronica con un'alimentazione ipercalorica, ipoproteica ed eventualmente con l'infusione di plasma o albumina.

Con l'epatoportoenteroanastomosi eseguita con tecnica corretta e nei tempi idonei, associata all'opportuno trattamento postoperatorio, le forme di AVB di tipo I e II generalmente presentano un'evoluzione favorevole in oltre il 90% dei casi, mentre quelle di tipo III sono soddisfacenti in una quota variabile fra il 75 e l'85% dei casi operati ad un'età inferiore ai 60 giorni, e intorno al 45% in pazienti operati entro i primi 100 giorni.

COMPLICANZE A BREVE TERMINE

L'epatoportoenteroanastomosi può comportare complicanze a breve termine. La loro reale incidenza non è ben nota anche perchè non esistono studi specifici nemmeno fra le maggiori casistiche riportate in letteratura.

Nella esperienza della Chirurgia Pediatrica di Brescia (311 casi in oltre 30 anni) nei primi 3 mesi postoperatori sono state registrate 19 complicanze (7%), tra cui 8 rientrano nella casualità per questo tipo di intervento chirurgico, mentre la complicanza più frequente con una percentuale del 4,3% è risultata un'emorragia dall'ilo epatico.

L'emorragia, manifestatasi come melena e/o profusa proctorragia, nei pazienti che hanno richiesto l'esplorazione chirurgica si è sempre confermata a livello della porta hepatis, pur senza l'evidenza di una lesione di un vaso arterioso o portale.

L'analisi multivariata di questi casi ha mostrato una correlazione con il drenaggio biliare postoperatorio e soprattutto con l'età del paziente e quindi, in ultima analisi, con la durata della patologia e il grado di ipertensione portale al momento dell'intervento.

L'emorragia postoperatoria dall'epatoportoenteroanastomosi è una complicanza severa ma non sembra condizionare la successiva evoluzione della patologia epatica né la prognosi a distanza [32].

COMPLICANZE A MEDIO-LUNGO TERMINE

I risultati postoperatori a breve termine sono destinati a ridimensionarsi molto nel tempo per la progressione intraepatica del processo sclerosante primitivo [33] oppure molto più raramente per fenomeni di colangiolite cronica che colpiscono i duttuli e gli spazi portali forse in conseguenza di una contaminazione batterica ascendente lungo l'ansa intestinale montata [34].

Progressione intraepatica del processo sclerosante primitivo

L'avanzamento della malattia, solo temporaneamente rallentato dalla disostruzione chirurgica, sembra essere sostenuto dall'incremento di molecole chemotattiche o di adesione cellulare, in grado di mantenere un processo cronico di attivazione delle cellule infiammatorie perisinusoidali in fibroblasti, con conseguente aumento di sintesi e deposito di collagene che provoca la progressiva e irreversibile trasformazione cirrotica del fegato [35]. (Fig. 21)

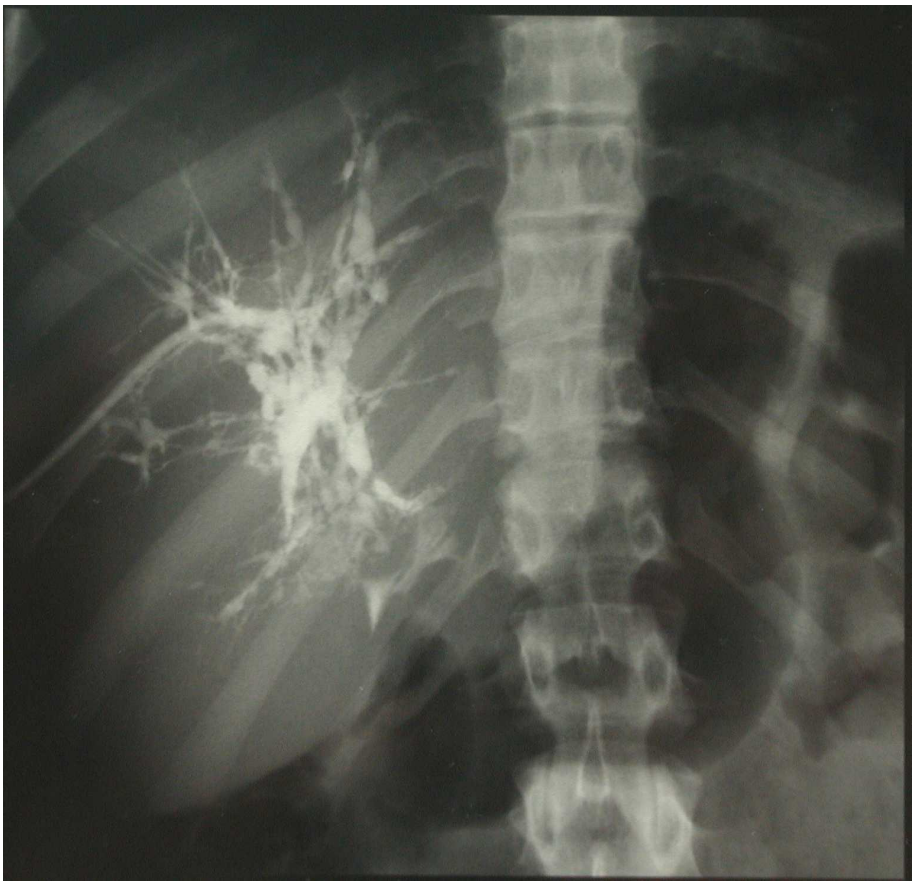


Fig. 21 Colangiografia percutanea a distanza di oltre 20 anni dall'intervento di Kasai per recidiva di ittero e colangiti: albero biliare irregolare per dilatazioni e stenosi cicatriziali come da colangite cronica.

I pazienti con le forme precocemente gravi di colestasi e quelli con polisplenia presentano statisticamente una prognosi peggiore in quanto più soggetti a questa evoluzione sfavorevole.

Ne consegue l'estrema importanza di un precoce intervento chirurgico quale possibile prevenzione della successiva evoluzione sclerosante.

Colangite "ascendente"

La colangite è la conseguenza di contaminazione batterica ascendente lungo l'ansa intestinale e clinicamente si manifesta con febbre, leucocitosi ed incremento degli indici di flogosi e soprattutto con l'improvviso aggravamento della colestasi. Pur essendo inusuale ottenere dati microbiologici che confermino la colangite batterica di provenienza intestinale, è comunque necessario instaurare tempestivamente un trattamento antibiotico e.v. ad ampio spettro. L'insorgenza di colangiti postoperatorie può comportare l'irreversibile ripresa della colestasi e causare rapidamente il progressivo deterioramento della struttura e della funzione epatica.

Dilatazioni biliari cistiche intraepatiche

Nel follow-up a lungo termine, è possibile osservare nei pazienti operati di epatoportoenterostomia sec. Kasai lo sviluppo di dilatazioni cistiche intraparenchimali, corrispondenti a dilatazioni segmentarie di alcune vie biliari non perfettamente drenate. (Fig. 22)

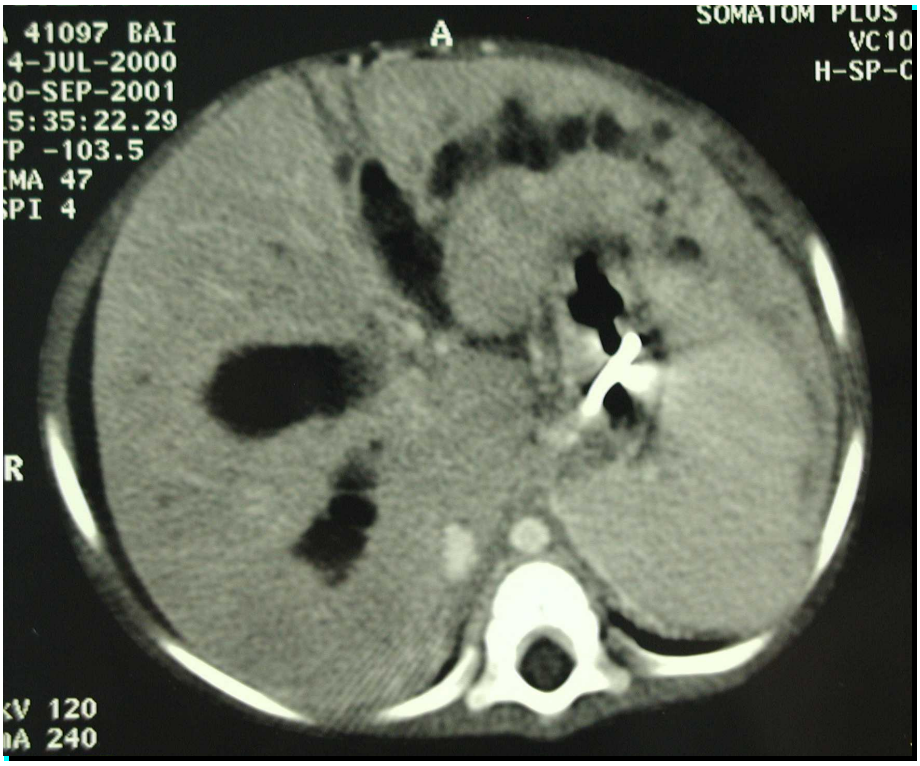


Fig. 22 TC con m.d.c.: epatomegalia con dilatazioni cistiche e dei dotti biliari di destra e di sinistra in esiti di atresia delle vie biliari.

Questi cosiddetti “laghi biliari” predispongono ad episodi ricorrenti di colangite e sono passibili di trattamento chirurgico (drenaggio attraverso anastomosi diretta T-L con l’ansa alla Roux) solo se isolati e prossimi alla superficie epatica. La ricorrenza degli episodi infettivi può causare il progressivo e rapido deterioramento della struttura e della funzione epatica con evoluzione in cirrosi, comparsa di ipertensione portale ed episodi acuti di scompenso epatico associati ad ascite.

Nei casi di dilatazioni cistiche in corrispondenza dell'ilo o di una reazione infiammatoria sclerosante confinata alla *porta hepatis* senza evidente quadro di cirrosi, può essere indicata la revisione chirurgica. Tuttavia la redo-Kasai ha minori probabilità di successo rispetto al primo intervento e una morbilità maggiore, pertanto questa opzione va valutata nei confronti del trapianto di fegato tenendo conto della residua funzionalità epatica [36].

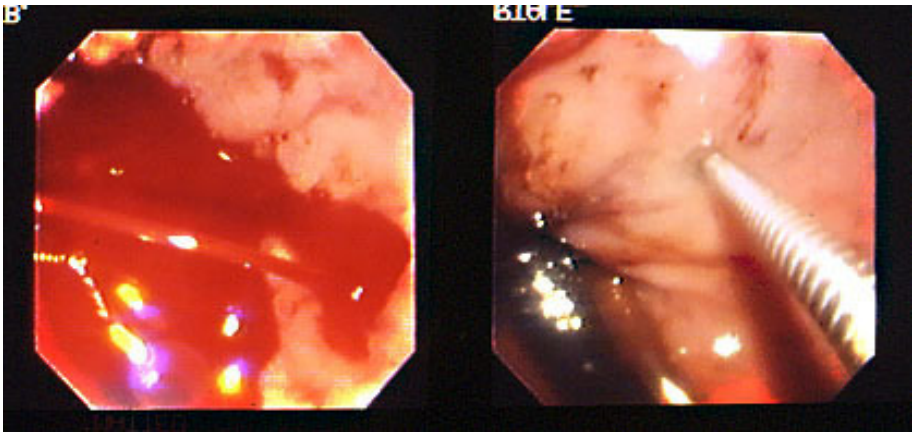
Ipertensione portale

L'ipertensione portale si manifesta nella grande maggioranza dei casi e rappresenta una complicanza frequente anche nei pazienti anitterici.

Inizialmente asintomatica, si manifesta rapidamente con splenomegalia associata a segni ematochimici di ipersplenismo (leucopenia, piastrinopenia).

Nel 20-60% dei pazienti, in maniera non strettamente correlata alla colestasi residua, si può manifestare un'emorragia digestiva, generalmente da varici esofago-gastriche, sotto forma di ematemesi e/o melena, statisticamente più probabile dopo i 4 anni di vita. Questa complicanza può assumere aspetti drammatici per le concomitanti alterazioni dell'emostasi secondarie all'insufficienza epatica.

Il trattamento di scelta dell'ipertensione portale sintomatica è rappresentato dalla scleroterapia endoscopica, che può permettere la bonifica delle varici esofagee a rischio di sanguinamento, proteggendo a lungo il paziente da ulteriori episodi emorragici [37, 38]. (Fig. 23)



A B

Fig. 23 Sanguinamento per ipertensione portale per cirrosi da atresia delle vie biliari. Endoscopia:
A) emorragia a getto da varici gastriche;
B) emostasi con iniezione di sostanza sclerosante.

In alternativa viene utilizzata la legatura delle varici esofagee [39]. Di principio non sono indicati interventi palliativi di shunt chirurgico porto-cavale per il rischio elevato di un rapido peggioramento dell'insufficienza epatica da sottrazione eccessiva di sangue portale al fegato.

Altrettanto sconsigliabile la profilassi con beta-bloccanti per gli effetti collaterali – broncocostrizione, astenia e difficoltà di concentrazione- non trascurabili in età pediatrica in generale.

Soprattutto nei pazienti più piccoli la tecnica di *scleroterapia endovaricosa a flusso bloccato* consente di ottenere efficacemente l'obliterazione delle varici cardiali con minime quantità di liquido sclerosante e una bassissima incidenza di complicanze [38,40,41].

Quadri severi associati a encefalopatia porto-sistemica sono molto tardivi.

Malnutrizione

La colestasi persistente può causare malassorbimento dei lipidi (soprattutto dei trigliceridi a lunga catena e degli acidi grassi), delle vitamine liposolubili e di alcuni oligoelementi (rame e zinco) con conseguente compromissione della crescita staturo-ponderale, deficit coagulativi, rachitismo con fratture patologiche e disturbi neurologici per insufficienza di vitamina E. Questi stati carenziali possono essere prevenuti dalla somministrazione parenterale delle vitamine e, fin dai primi mesi, da una supplementazione enterale in grassi a catena media, acidi grassi, calorie e oligoelementi [42].

Alterazioni emodinamiche polmonari

Come conseguenza dell'epatopatia cronica e dell'ipertensione portale possono aprirsi shunt artero-venosi intrapolmonari verosimilmente per effetto di sostanze di provenienza intestinale insufficientemente inattivate dal fegato. Si manifestano inizialmente con cianosi e dispnea da sforzo: il sospetto viene confermato mediante ecocardiografia con mezzo di contrasto (bolle d'aria), scintigrafia polmonare o cateterismo cardiaco. Si tratta di un'evenienza rara e tardiva, più frequente nei casi con sindrome della polisplenia, a decorso ingravescente e reversibile solo con il trapianto epatico. È stata riportata una certa efficacia, peraltro temporanea, del trattamento con vasodilatatori.

RISULTATI A LUNGO TERMINE

L'AVB e le successive colangiti a medio-lungo termine comportano ricomparsa di acolia fecale e ittero in circa il 60% dei pazienti operati con successo di portoenterostomia, cosicché nelle grandi casistiche la percentuale di pazienti anitterici a distanza di oltre 10 anni dall'intervento risulta essere di poco superiore al 20% [43,44,45].

L'intervento di epatoportoenterostomia ha radicalmente cambiato la prognosi dei bambini con AVB evitandone il

decesso entro i primi 2 anni di vita in almeno il 90% dei casi, tuttavia l'insorgenza di complicanze e sopratutto l'evoluzione stessa della malattia continuano a comprometterne i risultati a distanza.

L'esperienza acquisita negli ultimi decenni e la ricerca sperimentale non hanno prodotto ulteriori sviluppi in campo terapeutico paragonabili all'intervento di Kasai, ma hanno consentito di individuare nei pazienti con AVB alcuni fattori umorali ed istologici predittivi dell'evoluzione a lungo termine.

Tra i fattori umorali e biochimici sembrano rivestire un valore prognostico sfavorevole la presenza nel siero della proteina AP-10 IFN inducibile [46], elevati livelli sierici di interleukina 18, del fattore γ-interferone-induttore [47] e di acido jaluronico [48], nonché l'espressione dei CD14 nelle cellule di Kupfer ed endoteliali [49] e la presenza epatocitaria dell'enzima α-glutatione-s-transferasi [50].

Tra i segni istologici risultati indicativi dell'evoluzione a lungo termine, un basso grado di fibrosi associato a proliferazione duttulare modesta sembra correlare con una prognosi favorevole [51], mentre la presenza di malformazione della lamina duttale riveste un valore predittivo negativo [52]. Altri studi correlano il grado di fibrosi epatica all'espressione di C-kit da parte delle mastcellule [53] e la severità dell'ipertensione portale alla presenza di plasmaendotelina-1 [54] e di molecole di adesione intracellulare [55] e vascolare [56] mentre la progressione della fibrosi epatica e lo sviluppo dell'ipertensione portale

sembrerebbero mediati dall'espressione di molecole di costimolazione immunologica (B7-1, B7-2 e CD40) a livello dei duttuli biliari, degli epatociti e delle cellule endoteliali vascolari [57].

BIBLIOGRAFIA

1. Fischler B, Haglund B, Hjern A. A population-based study onthe incidence and possible pre- and perinatal etiologic riskfactors of biliary atresia. J Pediatr 2002; 141:217–22.

2. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcomeof biliary atresia in the UK and Ireland. Lancet 2000; 355:25–9.

3. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N et al. Prognosis ofbiliary atresia in the era of liver transplantation: Frenchnational study from 1986 to 1996. Hepatology 1999; 30:606–11.

4. Yoon PW, Bresee JS, Olney RS et al. Epidemiology of biliaryatresia: a population-based study. Pediatrics 1997; 99:376–82.

5. Sokol RJ Congenital bilary atresia: report of three cases, two occurring in one family. Whitten WW, Adie GC. J Pediatr1952; 40:539-48. J Pediatr ,2002 May; 140(5):546

6. D.Falchetti, F.Brant de Carvalho, P.Clapuyt, J.de Ville de Goyet, B.DeHemptinne, D. Claus, J.B.Otte Liver transplantation in children with biliary atresia and polysplenia syndrome. J. Ped. Surg. Vol.26: 528-531; 1991.

7. Jacquemin E, Cresteil D, Raynaud N et al. CFC1 gene mutation and biliary atresia with polysplenia syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 34:326–7.

8. Davenport M, Savage M, Mowat AP et al. The biliary atresia splenic malformation syndrome. Surgery 1993; 113:662–8.

9. Desmets V.J. Intrahepatic bile ducts under the lens. J Hepatol 1: 545-559; 1985.

10. Tan CEL, Driver M, Howard ER et al. Extrahepatic biliary atresia: a first-trimester event? Clues from light microscopy and immunohistochemistry. J Pediatr Surg 1994; 29:808–14.

11. Glaser JH, Balistreri WF, Morecki R Role of reovirus type 3 in persistent infantile cholestasis. J Pediatr ,1984 Dec; 105(6):912-5.

12. Mack CL The pathogenesis of biliary atresia: evidence for a virus-induced autoimmune disease. Semin Liver Dis ,2007 Aug; 27(3):233-42.

13. Dillon P, Belchis D, Tracy T et al. Increased expression of intercellular adhesion molecules in biliary atresia. Am J Pathol 1994; 145:263–7.

14. Kobayashi H, Li Z, Yamataka A, et al. Role of immunologic co-stimulatory factors in the pathogenesis of biliary atresia. Pediatr Surg 2003; 38: 892–6.

15. Kasai M., Sawaguchi S, Akiyama H et all: A proposal of new classification of biliary atresia. J Jpn Soc Pediatr Surg ; 12:327-331.1976.

16. Davenport M, Gonde C, Redkar R et al. Immunohistochemistry of the liver and biliary tree in extrahepatic biliary atresia. J Pediatr Surg 2001; 36:1017–25.

17. D.Falchetti, A.Dessanti. Ittero colestatico in: “Chirurgia pediatrica” Ed. G.B. Parigi; Masson 2005.

18. Park WH, Choi SO, Lee HJ. The ultrasonographic ‘triangular cord’ coupled with gallbladder images in the

diagnostic prediction of biliary atresia from infantile intrahepatic cholestasis.
J Pediatr Surg 1999; 34:1706–10.

19. Kotb MA, Kotb A, Sheba MF et al. Evaluation of the triangular cord sign in the diagnosis of biliary atresia. Pediatrics 2001; 108:416–20.

20. Tan Kendrick AP, Ooi BC, Tan CE. Biliary atresia: making the diagnosis by the gallbladder ghost triad. Pediatr Radiol 2003; 33:311–5.

21. Iinuma Y, Narisawa R, Iwafuchi M et al. The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in infants with cholestasis. J Pediatr Surg 2000; 35:545–9.

22. Kasai M, Treatment of biliary atresia with special reference to hepatic porto-enterostomy and its modifications. Prog Pediatr Surg ,1974; 6(--):5-52.

23. Schweizer P, Kirschner H, Schittenhelm C Anatomy of the porta hepatis as a basis for extended hepatoporto-enterostomy for extrahepatic biliary atresia--a new surgical technique.
Eur J Pediatr Surg , 2001 Feb; 11(1):15-8.

24. Matsuo S, Suita S, Kubota M, Shono K, Kamimura T, Kinugasa Y Hazards of hepatic portocholecystostomy in biliary atresia. Eur J Pediatr Surg , 2001 Feb; 11(1):19-23.

25. Tanaka K, Shirahase I, Utsunomiya H, Katayama T, Uemoto S, Asonuma K, Inomata Y, Ozawa K. A valved hepatic portoduodenal intestinal conduit for biliary atresia. Ann Surg. 1991 Mar; 213(3):230-5.

26. Meyers RL, Book LS, O'Gorman MA, Jackson WD, Black RE, Johnson DG, Matlak ME High-dose steroids, ursodeoxycholic acid, and chronic intravenous antibiotics

improve bile flow after Kasai procedure in infants with biliaryatresia. J Pediatr Surg , 2003 Mar; 38(3):406-11.

27. Dillon PW, Owings E, Cilley R, Field D, Curnow A, Georgeson K Immunosuppression as adjuvant therapy for biliary atresia. J Pediatr Surg , 2001 Jan; 36(1):80-5.

28. Muraji T, Higashimoto Y, The improved outlook for biliary atresia with corticosteroid therapy.
J Pediatr Surg,1997 Jul; 32(7):1103-6; discussion 1106-7

29. Bu LN, Chen HL, Chang CJ, Ni YH, Hsu HY, Lai HS, Hsu WM, Chang MH Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai portoenterostomy.
J Pediatr Surg , 2003 Apr; 38(4):590-3.

30. Wu ET, Chen HL, Ni YH, Lee PI, Hsu HY, Lai HS, Chang MH Bacterial cholangitis in patients with biliary atresia: impact on short-term outcome. Pediatr Surg Int , 2001 Jul; 17(5-6):390-5.

31. Seino Y, Shimotsuji T, Kai H, Ikehara C, Yabuuchi H The plasma levels of 25-hydroxyvitamin D in patients with various liver diseases and the response of 25-hydroxyvitamin D to vitamin D treatment. Acta Paediatr Scand,1978 Jan; 67(1):39-42.

32. D.Falchetti, G.Boroni, S.Milianti, C.Altana, G.Ekema Complicanze postoperatorie a breve termine della portoenterostomia per atresia delle vie biliari. Atti del XXXVII CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETA' ITALIANA DI CHIRURGIA PEDIATRICA Chieti-Pescara, 21-23 Settembre 2006.

33. Wildhaber BE, Coran AG, Drongowski RA, Hirschl RB, Geiger JD, Lelli JL, Teitelbaum DH. The Kasai portoenterostomy for biliary atresia: A review of a 27-year experience with 81 patients. J Pediatr Surg, 2003.

Oct;38(10):1480-5.

34. Chuang JH, Lee SY, Chen WJ, Hsieh CS, Chang NK, Lo SK. Changes in bacterial concentration in the liver correlate with that in the hepaticojejunostomy after bile duct reconstruction: implication in the pathogenesis of postoperative cholangitis. World J Surg, 2001 Dec; 25(12):1512-8.

35. Tracy TF, Dillon P, Fox ES, Minnick K, Vogler C The inflammatory response in pediatric biliary disease: macrophage phenotype and distribution. J Pediatr Surg, 1996 Jan; 31(1):121-5; discussion 125-6.

36. Hasegawa T, Kimura T, Sasaki T, Okada A, Mushiake S Indication for redo hepatic portoenterostomy for insufficient bile drainage in biliary atresia: re-evaluation in the era of liver transplantation.
Pediatr Surg Int , 2003 Jun; 19(4):256-9.

37. Fearon. B., Sass-Kortsak A.: "The management of esophageal varices in children by injection of sclerosing agents." Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 68:906, 1959.

38. Mochizuki I. Ohi R. Chiba T.: Portal hypertension after successful hepatic portoenterostomy in biliary atresia. Jap. J Pediatr. Surg. 1984; 16: 461-470.

39. McKiernan PJ Treatment of variceal bleeding. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2001 Oct; 11(4): 789-812, VIII.

40. Dessanti-A; Falchetti-D; Alberti-D; Rigamonti-W; Caccia-G: Endoluminar sclerotherapy (ES) of oesophageal varices: technique and preliminary results. Z-Kinderchir. 1988 Sep; 43 Suppl 1: 47-9.

41. D. Falchetti, F.Torri, W. Rigamonti, P. Salucci, D. Alberti, S. Milianti, P. Pedersini, A. Dessanti, G. Caccia.

Controllo e profilassi del sanguinamento da varici esofago-gastriche nel bambino.
Rass. It. Chir. Ped. 37, 1: 9-13; 1995.

42. Kelly DA, Davenport M Current management of biliary atresia. Arch Dis Child ,2007 Dec;92(12):1132-5.

43. Caccia G., Dessanti D., Alberti D.,D.Falchetti, Ekema G., Rigamonti W., Bonetti F: More than 10 years survival after surgery for biliary atresia. Proceedings of the 5th International Sendai Symposium on Biliary Atresia. Ed. R.Ohi, pp.246-249. Sendai, 1991.

44. G. Ekema, D. Falchetti, P. Pedersini, F. Torri, S. Milianti, P. Orizio, S. Benvenuti, G. Caccia: Diagnosi e trattamento dell'atresie delle vie biliari extraepatiche (AVBE): nostra esperienza. Atti del XXXVI CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETA' ITALIANA DI CHIRURGIA PEDIATRICA Roma, 24-26 settembre 2004.

45. Nio M, Ohi R, Miyano T, Saeki M, Shiraki K, Tanaka K. Japanese Biliary Atresia Registry: Five- and 10-year survival rates after surgery for biliary atresia: a report from the Japanese Biliary Atresia Registry. J Pediatr Surg. 38:997-1000.2003.

46. Kobayashi H, Narumi S, Tamatani T, Lane GJ, Miyano T Serum IFN-inducible protein-10: a new clinical prognostic predictor of hepatocyte death in biliary atresia. J Pediatr Surg , 1999 Feb; 34(2):308-11.

47. Urushihara N, Iwagaki H, Yagi T, Kohka H, Kobashi K, Morimoto Y, Yoshino T, Tanimoto T, Kurimoto M, Tanaka N Elevation of serum interleukin-18 levels and activation of Kupffer cells in biliary atresia. J Pediatr Surg , 2000 Mar; 35(3):446-9.

48. Dhawan A, Trivedi P, Cheeseman P, Baker AJ, Howard

ER, Mieli-Vergani G Serum hyaluronic acid as an early prognostic marker in biliary atresia. J Pediatr Surg , 2001 Mar; 36(3):443-6.

49. Ahmed AF, Nio M, Ohtani H, Nagura H, Ohi R In situ CD14 expression in biliary atresia: comparison between early and late stages. J Pediatr Surg, 2001 Jan; 36(1):240-3.

50. Kobayashi H, Horikoshi K, Yamataka A, Lane GJ, Watanabe S, Futagawa S, Miyano T : Alpha-Glutathione-s-transferase as a new sensitive marker of hepatocellular damage in biliary atresia. Pediatr Surg Int, 2000; 16(4):302-5.

51. Ohhama Y, Shinkai M, Fujita S, Nishi T, Yamamoto H Early prediction of long-term survival and the timing of liver transplantation after the Kasai operation. J Pediatr Surg , 2000 Jul; 35(7):1031-4.

52. Low Y, Vijayan V, Tan CE
The prognostic value of ductal plate malformation and other histologic parameters in biliary atresia: an immunohistochemical study.
J Pediatr , 2001 Aug; 139(2):320-2.

53. Ahmed AF, Nio M, Ohtani H, Nagura H, Ohi R Clinical significance of c-kit expression in biliary atresia. Pediatr Surg Int , 2001 Nov; 17(8):601-3.

54. Hasegawa T, Kimura T, Sasaki T, Okada A Plasma endothelin-1 level as a marker reflecting the severity of portal hypertension in biliary atresia. J Pediatr Surg , 2001 Nov; 36(11):1609-12.

55. Minnick KE, Kreisberg R, Dillon PW
Soluble ICAM-1 (sICAM-1) in biliary atresia and its relationship to disease activity.
J Surg Res, 1998 Apr; 76(1):53-6.

56. Davenport M, Gonde C, Redkar R, Koukoulis G, Tredger M, Mieli-Vergani G, Portmann B, Howard ER Immunohistochemistry of the liver and biliary tree in extrahepatic biliary atresia.
J Pediatr Surg , 2001 Jul; 36(7):1017-25.

57. Kobayashi H, Li Z, Yamataka A, Lane GJ, Miyano T Role of immunologic costimulatory factors in the pathogenesis of biliary atresia.
J Pediatr Surg, 2003 Jun; 38(6):892-6.

PARTE SECONDA

PROGNOSI DELL'ATRESIA DELLE VIE BILIARI

Premesse

L'atresia delle vie biliari è caratterizzata dall'obliterazione flogistica dei dotti biliari intra ed extraepatici, inizialmente associata a fenomeni di neoduttulogenesi.
L'eziologia e la patogenesi non sono ancora completamente definite, ma verosimilmente prevedono il concorso di fattori predisponenti e/o scatenanti che possono agire in tempi diversi, sia nelle prime settimane di vita intrauterina che nel periodo perinatale (1, 2).
La prima descrizione pubblicata dell'atresia delle vie biliari risale alla fine del diciannovesimo secolo (3). Da allora tutte le tecniche chirurgiche proposte fino alla prima metà del ventesimo secolo per ristabilire un drenaggio biliare sono state deludenti in quanto non producevano differenze statisticamente significative nei risultati fra pazienti trattati e non trattati (4).

L'intervento di Kasai

Il primo significativo progresso terapeutico è avvenuto alla fine degli anni cinquanta con l'intervento di epatoporto-enteroanastomosi proposto da Kasai (5) (6). Questo intervento consiste nella resezione di tutti i residui dei dotti biliari

extraepatici e della placca fibrosa che li ha sostituiti all'ilo del fegato e nell'anastomosi di un ansa alla Roux in Y direttamente sulla porta hepatis.

Nelle prime esperienze dello stesso Kasai i risultati postoperatori nell'atresia delle vie biliari erano eccellenti, con un tasso di sopravvivenza a 10 anni del 70% se la correzione chirurgica avveniva entro i primi 60 giorni di vita (7) (8).

La successiva esperienza internazionale ha poi confermato questi primi risultati di Kasai, sempre se l'intervento chirurgico viene effettuato entro 60 giorni dalla nascita. Dopo tale termine e fino a 100 giorni la tecnica chirurgica di Kasai consente un drenaggio biliare soddisfacente in una percentuale di pazienti che scende al 45-55%, mentre i risultati sono peggiori e la prognosi rimane pessima se l'intervento viene effettuato dopo i 100 giorni di vita (9) (10).

L'analisi dei risultati a breve e lungo termine dopo epatoportoenteroanastomosi, in base a criteri clinici e al drenaggio biliare postoperatorio, permette di individuare i seguenti gruppi di pazienti:

1) Bambini che diventano rapidamente anitterici, hanno un drenaggio biliare postoperatorio stabilmente soddisfacente e raggiungono l'adolescenza con scarse manifestazioni di malattia epatica.

2) Bambini con drenaggio biliare inizialmente soddisfacente ma che va più o meno rapidamente riducendosi fino a diventare insufficiente e in cui quindi la malattia viene solo rallentata nella sua evoluzione verso la cirrosi.

3) Bambini con scarsa o nulla risposta all'intervento, con mancato ripristino del drenaggio biliare postoperatorio e rapida progressione della malattia verso la cirrosi.
   Per questi ultimi il decorso infausto dell'AVB non viene modificato dall'intervento di Kasai ed è prevedibile la morte del paziente entro i due anni di vita per insufficienza epatica se non si ricorre al trapianto epatico (11-16).

Nei paesi industrializzati la risoluzione dell'ittero a breve termine dopo l'intervento di Kasai in condizioni ottimali si verifica a seconda delle varie casistiche nel 50-90% dei pazienti (17-20), ma solo l'11% dei pazienti raggiunge l'adolescenza senza segni clinici nè biologici di malattia epatica cronica (31). Attualmente la percentuale globale di sopravvivenza con fegato nativo a 10 anni si colloca intorno al 30% (21-25); tale percentuale scende intorno al 25 % a 20 anni d'età (26).
In Giappone, il tasso di risoluzione a breve termine dell'ittero e le percentuali di sopravvivenza a 10 e a 20 anni dall'intervento sono allineati alle casistiche internazionali (27, 28, 29, 30),

eccetto per l'esperienza del gruppo di Sendai che presenta dati migliori sia sulla sopravvivenza a 10 anni (54%) (28) che a 20 anni (40%) (30).
I dati sulla sopravvivenza dopo oltre 30 anni dall'intervento di Kasai con il fegato nativo sono scarsi: 11% nello studio parigino di Valayer e Bernard (25), 8% a Sendai (30). Questi valori combaciano con l'11% dei pazienti che raggiunge l'adolescenza senza segni clinici o biologici di malattia epatica cronica (31) che quindi sembra essere una condizione relativamente stabile.
Anche se i risultati postoperatori a lungo termine riportati dai vari centri presentano un ampio range di variabilità, sono tutti coerenti nel sancire l'importanza e l'efficacia dell'epatoportoanastomosi nella strategia terapeutica dell'AVB.

Col tempo le controversie che riguardavano il tipo di anastomosi da eseguire, l'opportunità e i vari accorgimenti chirurgici per evitare l'insorgenza di colangiti nel postoperatorio, le controindicazioni all'intervento basate sull'età sono state man mano chiarite o ridimensionate. E' stato ad esempio dimostrato che la deviazione esterna dell'ansa alla Roux secondo Kasai II e III, Suruga I e II, secondo Ueda o Sawaguchi, non ha comportato alcun beneficio sui risultati a medio e lungo termine e anzi si è rivelata fonte di morbilità aggiuntiva a causa delle complicanze legate alle stomie. Così pure il confezionamento di una valvola antireflusso alla base dell'ansa alla Roux non ha dimostrato di ridurre l'incidenza della colangite ascendente, il

cui ruolo in senso stretto è probabilmente assai discutibile nel decorso postoperatorio dell'AVB. Anche la revisione chirurgica di una epatoportoenteroanastomosi per recidiva della colestasi dopo un pregresso intervento di Kasai ben eseguito non presenta vantaggi sul piano clinico.
In sostanza nessun gesto chirurgico supplementare ha dimostrato di poter migliorare i risultati ottenibili con il puro e semplice intervento di Kasai che pertanto deve essere considerato al momento attuale la terapia d'elezione.

Il trapianto epatico

La seconda svolta epocale nel trattamento dei pazienti affetti da atresia delle vie biliari è stato l'avvento del trapianto epatico, che trova indicazione nei casi di fallimento dell'intervento di Kasai, oppure di insorgenza di complicanze secondarie alla cirrosi biliare tali da minacciare la sopravvivenza del paziente (32).
A partire dagli anni 80, epoca in cui il trapianto di fegato ebbe un impulso decisivo dai progressi vicendevoli delle tecniche chirurgiche e del trattamento immunosoppressivo, i risultati della terapia dell'AVB vennero profondamente modificati, con tassi di sopravvivenza in continua ascesa. La tentazione di attribuirne il merito unicamente al trapianto fece porre ripetutamente la questione se l'epatoportoenteroanastomosi di

Kasai avesse ancora significato nel trattamento dei pazienti con atresia delle vie biliari e non valesse invece la pena rinunciare fin da subito ad un organo parzialmente funzionante, anche a patto di una precocissima dipendenza farmacologica.

La domanda se la sostituzione del fegato dovesse essere l'intervento di prima scelta per l'atresia delle vie biliari era particolarmente cruciale per i trapiantatori (33) anche perché l'intervento di Kasai rendeva più ardua l'esecuzione in un secondo tempo del trapianto stesso, in certi casi fino a comprometterne il pieno successo finale.

Il concetto di trattare primariamente l'atresia delle vie biliari con il trapianto non raccolse tuttavia consensi definitivi in quegli anni. Gli argomenti a sfavore del trapianto come terapia di scelta si fondavano allora sulle considerazioni che, da un lato, per le difficoltà legate essenzialmente al reperimento di organi per bambini e a problemi tecnici nel trapianto epatico pediatrico, questa opzione non era una terapia facilmente applicabile, soprattutto nei pazienti di età inferiore all'anno di vita; d'altro canto la sola procedura di Kasai comportava pur sempre una possibilità di guarigione o comunque di rallentamento dell'evoluzione della malattia e dell'insorgenza delle sue complicanze.

Questi argomenti sono tuttora validi e anche oggi, nonostante l'introduzione di tecniche innovative (split liver, donatore vivente) abbia consentito di aumentare la disponibilità di organi e abbia portato il tasso di sopravvivenza dei pazienti più piccoli

ad uguagliare quello degli adulti (34,35,36), non vi è ancora un consenso sull'indicazione al ricorso in prima istanza al trapianto nel trattamento dell'atresia delle vie biliari. Infatti è ormai opinione diffusa e radicata che la maggior parte dei pazienti tragga vantaggio a breve o a lungo termine dall'intervento chirurgico di Kasai, non fosse altro per il risparmio di anni di immunosoppressione che consente al paziente di sviluppare una normale immunocompetenza rispetto a molte infezioni comunitarie e lo espone ad un minor rischio oncologico.

Quindi l'atteggiamento attuale non è più se sia meglio ricorrere all'intervento di Kasai o al trapianto epatico per il trattamento dell'atresia delle vie biliari, ma piuttosto quando sia indicato ricorrere all'uno anziché all'altro.
Ciò che si richiede oggi è un approccio individualizzato nel trattamento dell'atresia, cercando di selezionare per il trapianto il bambino nel quale l'intervento di Kasai sarà sicuramente fallimentare. A tale scopo sono state eseguite diverse ricerche nel tentativo di identificare fattori predittivi precoci che riflettano chiaramente la funzionalità dell'epatocita ovvero il grado di apoptosi epatica e di deposito di collagene responsabili della cirrosi biliare. Un esempio rappresentativo dei markers finora studiati è la determinazione del D-acido glucarico (DGA): Hunter e coll. (37) hanno dimostrato una correlazione statisticamente significativa tra il contenuto epatico totale di citocromo P-450 sierico e l'escrezione urinaria di D-acido

glucarico. Poichè i livelli di escrezione urinaria di D-acido glucarico forniscono una stima seppur indiretta dell'attività enzimatica microsomiale epatocitaria, la concentrazione urinaria di D-acido glucarico è un indice sensibile del volume di epatociti funzionanti e quindi dello stato di funzionalità epatica.
Analogamente altri indici sono stati ricercati nell'ambito dell'infiammazione immuno-mediata con premesse promettenti ma ancora lontane da un'applicazione sistematica nella pratica clinica.
In attesa di poter disporre di dati sull'utilizzo di questo tipo di marker per poter predire con sufficiente precisione quali pazienti non trarranno alcun vantaggio dall'intervento di Kasai, non si ritiene al momento opportuno trattare l'atresia delle vie biliari con un trapianto primario.

L'intervento di Kasai e il trapianto epatico

Una terapia sequenziale costituita dall'intervento di Kasai e dal trapianto di fegato rimane tuttora il trattamento di scelta per l'atresia delle vie biliari; insieme hanno migliorato la prognosi globale della malattia dal momento della diagnosi e portato il tasso di sopravvivenza a 2 anni da 0 a oltre il 90%(36). Questo progresso è legato ad una diagnosi precoce, al miglioramento delle tecniche chirurgiche e alle cure postoperatorie, come pure ad una migliore preparazione medica del paziente prima

dell'intervento, soprattutto per quanto riguarda lo stato nutrizionale(35).

La prognosi dei pazienti con atresia delle vie biliari dipende quindi dalle tappe successive della loro gestione: la diagnosi, l'intervento di Kasai, l'eventuale trapianto epatico.

Le implicazioni prognostiche legate alla **diagnosi** richiedono che i segni e sintomi clinici principali (ittero, feci ipo-acoliche, urine ipercromiche) vengano tempestivamente identificati e che il bambino venga inviato nei tempi corretti ad un centro competente per evitare che un ritardo nella diagnosi della malattia possa compromettere la possibilità di successo dell'intervento di Kasai.

La prognosi legata all'esecuzione dell'**intervento di Kasai** dipende da diversi fattori. Alcuni sono caratteristici del paziente e della malattia e non possono essere modificati e sono l'eventuale presenza di una sindrome malformativa associata (42), l'entità della neoduttulogenesi (43), la gravità delle lesioni istologiche dei residui biliari (44) e il grado della fibrosi epatica al momento dell'intervento di Kasai. Altri fattori sono invece legati alla gestione del paziente e su questi si può incidere positivamente con una migliore condotta clinica; rientrano fra questi l'età all'intervento di Kasai (45), diretta conseguenza della tempestività del sospetto diagnostico, e l'esperienza

specifica del centro di chirurgia a cui il paziente viene riferito per l'intervento. L'impegno preciso in questa direzione ha portato nel Regno Unito a centralizzare la cura di questi bambini in tre strutture con elevati livelli di competenza, con eccellenti risultati.

Gli elementi di prognosi legati al **trapianto epatico** sono relativi sia a fattori connessi al paziente e allo stadio della malattia, sia alla qualità delle cure che gli vengono prestate. A prescindere dal livello di specializzazione e dalle possibilità tecniche dei singoli centri di trapianto, le migliori probabilità di successo dipendono grandemente dalla qualità delle condizioni generali in cui il bambino viene portato al trapianto.

Proprio questo è uno dei motivi per cui l'intervento di Kasai è comunque indicato nella strategia terapeutica dell'AVB: l'epatoportenteroanastomosi consente nella maggioranza dei casi quanto meno di rallentare l'evoluzione della malattia e quindi di ottenere quel miglioramento delle condizioni generali necessario per arrivare a superare l'eventuale tappa ulteriore.

Il parere di un esperto

Questo è anche il parere esperto emerso in colloquio con il Prof. J. De Ville de Goyet. (componente dell'equipe del Prof. Otte all'ospedale S. Luc di Bruxelles, già direttore del centro pediatrico di trapianto di fegato di Birmingham, della chirurgia viscerale e dei trapianti dell'ospedale S. Luc di Bruxelles e attualmente direttore del dipartimento medico chirurgico di epatogastroenterologia e nutrizione dell'ospedale pediatrico IRCCS Bambino Gesù di Roma).

La portoenterostomia sec. Kasai compromette la successiva esecuzione del trapianto di fegato?

La preparazione dei vasi e l'epatectomia sono leggermente più difficili, ma questo non rappresenta una grossa difficoltà in mani esperte. È' importante che il chirurgo che esegue l'intervento di Kasai si preoccupi dell'eventuale futuro trapianto, evitando esposizioni o dissezioni inutili quando possibile; per esempio dovrebbe assicurare una protezione delle anse intestinali durante l'intervento per diminuire al massimo le aderenze postoperatorie. L'orientamento attualmente condiviso è di non eseguire più stomie al momento della portoenterostomia e di evitare reinterventi in caso di mancato flusso biliare.

La portoenterostomia sec. Kasai compromette l'esito a medio-lungo termine del trapianto di fegato?

E’ vero che nel passato la presenza di aderenze postoperatorie periepatiche o addominali nel paziente con insufficienza epatica, coagulopatia e ipertensione portale al momento del trapianto aumentava il rischio di complicanze tecniche e settiche (emorragia, peritonite...), ma secondo le evidenze attuali questo non é più un rischio significativo, e bambini trapiantati per AVB (quasi tutti dopo portoenterostomia sec. Kasai) hanno risultati di ottimo livello dopo il trapianto.

La portoenterostomia sec. Kasai può procrastinare il trapianto di fegato?

L'obiettivo della portoenterostomia sec. Kasai é per definizione di ripristinare il drenaggio biliare e ottenere quindi la cura dell'ittero, del malassorbimento e delle altre conseguenze morbose correlate. Tuttavia nella maggior parte dei pazienti l'intervento viene eseguito quando c'è già una fibrosi parenchimale importante (spesso anche cirrosi) che talvolta non é reversibile. In pratica anche nei bambini che hanno successo iniziale dopo portoenterostomia sec. Kasai si pone spesso indicazione al trapianto - a medio o lungo termine - per diversi motivi: colangite con recidiva della colestasi (a precoce o medio termine), ipertensione portale severa e complicata, sindrome epatopolmonare (shunt e ipossia o ipertensione arteriosa polmonare), cirrosi scompensata. In breve, nei bambini che non hanno riacquistato un drenaggio biliare con la

portoenterostomia sec. Kasai, la tempistica del trapianto non é modificata (con eccezione per i bambini operati troppo tardivamente con peggioramento acuto della loro condizione), ma per gli altri questo intervento ritarda il trapianto di un tempo variabile da alcuni anni fino a una o due decine di anni. I casi che possono vivere una vita normale fino all'età adulta senza trapianto sono pochi, ed è comunque sempre possibile che possano richiedere il trapianto anche nell'età adulta.

La portoenterostomia sec. Kasai può essere utile all'esecuzione tecnica del trapianto di fegato?

Avendo già a disposizione un'ansa defunzionalizzata alla Roux è semplificata l'esecuzione dell'anastomosi epatico-digiunale durante il trapianto.

La portoenterostomia sec. Kasai può favorire circoli collaterali porto-cava che detendono l'ipertensione portale?

Questa é ancora solo un' ipotesi. Non c'é sicura evidenza.

A partire da quale età credi che la portoenterostomia sec. Kasai non abbia più ragionevoli probabilità di riuscita?

La portoenterostomia sec. Kasai é proposta perché dà una chance di ripristinare il flusso biliare, che è sempre l'obiettivo della terapia chirurgica dell'AVB.

Nella letteratura, é chiaro che la chance di successo si abbassa dopo le 12 settimane di vita, a causa dell'instaurarsi di danni epatici non più reversibili.
La maggioranza dei chirurghi propende per dare la chance, in casi selezionati, anche fino alla fine del 4° mese. Anche successivamente a tale epoca sono descritti casi di successo della portoenterostomia sec. Kasai, ma la probabilità é bassa e l'intervento comporta anche un rischio di aggravamento della condizione del bambino, con ascite refrattaria postoperatoria, scompenso epatico, prolungamento del ricovero e in definitiva un rischio di morbidità inutile. Bambini che hanno già ascite non devono essere sottoposti a portoenterostomia sec. Kasai, e se vogliamo considerare un limite di età assoluto penso che sia realistico porlo a 4 mesi.

Considerazioni conclusive

L'atresia delle vie biliari è una malattia rara il cui trattamento è altamente specializzato e richiede un follow up a vita.

I risultati terapeutici nella popolazione dei pazienti con atresia delle vie biliari di una nazione dipendono in gran parte anche dall'organizzazione ed efficacia del suo sistema sanitario, e per crescere ulteriormente nella gestione di questi pazienti sono necessarie, oltre alle segnalazioni dei centri d'eccellenza, valutazioni ripetute dei risultati terapeutici di tutti i pazienti, possibilmente con studi multicentrici. Ciò ha dato lo spunto alla creazione di reti di collaborazione nazionali ed internazionali come "Biliary Research Consortium" negli Stati Uniti, come la federazione europea della ricerca sull'atresia delle vie biliari che unisce l'osservatorio francese sull'atresia delle vie biliari, il registro dell'atresia delle vie biliari del Regno Unito e il registro europeo dell'atresia delle vie biliari. La speranza è che la razionalizzazione delle cure dei pazienti con atresia delle vie biliari possa contribuire ad offrire ad ognuno di loro le migliori possibilità di sopravvivenza e di qualità di vita (46,47,48,49).

BIBLIOGRAFIA

1. Howard E, Biliary atresia. In Stringer MD, Oldham KT, Mouriquand PDE, Howard ER, editors. Pediatric surgery and Urology. Long Term Outcome, London;
   WB. Saunders; 1998. p 402-16.

2. Thomson J. Congenital obliteration of the bile ducts. Edinburg: Oliver & Boyd; 1892.

3. Hays DM, SnyderWH. Life span in untreated biliary atresia Surgery 1963; 64:373-5.

4. Kasai M, Suzuki S, A new operation for “non correctable” biliary atresia: portoenterostomy,
   Shijitsu 1959; 13:457-81.

5. Kasai M, Kimura S, Asacura Y, Suzuki Y, Taira Y, Obashi E: Surgical treatment of biliary
   Atresia J.Pediatr Surg 1968; 3:665-75.

6. Davenport M, De Ville de Goy, Stringer MD, Mieli-Vergni G, Kelly DA, McClean P, et al. seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999-2002)
   Lancet 2004 ; 363(9419) :1354-7.

7. Kasai M: The present status and problems in the treatment of biliary atresia. J Jpn Surg Soc 88:1401-1406, 1986.

8. Kasai M, Mochizuki I, Ohkohchi N, et al: Surgical limitations for biliary atrsia:Indication for liver transplantation J Pediatr Surg 24:851-854, 1989.

9. Karrer FM, Lilly JR, Stewart BA et al. Biliary atrsia registry,1976-1989, J Pediatr Surg 25; 1076-1081,1990.

10. Davenport M, Kerkar N, Mieli-Vergani G, et al: Biliary atresia: The King's College Hospital Experience (1974-1995). J Pediatr Surg 32:479-485, 1997.

11. Schweizer P, Lunzman K: Extrahepatic bile duct atresia: How efficient is the hepatoporto-enterostomy.
Eur J Pediatr Surg 8:150-154, 1998.

12. Ibrahim M, Miyano T, Ohi R et al: Japanese biliary atresia registry 1989-1994
Tohoku J Exp Med 181:85-95,1997.

13. Yanchar NL, Shapiro AM, Sigalet DL: Is early response to portoenterostomy predictive of long-term outcome for patients with biliary atresia? J Pediatr Surg: 774-778,1996.

14. Losty P, Guiney E: Biliary atresia lessons from the Dublin experience.
Irish Med J 85:144-147, 1992.

15. Lin JN, Wang KL, Chuang JH: The efficacy of Kasai operation for biliary atresia: A single
institutional experience J Pediatr Surg 27:704-706, 1992.

16. Altman RP, Lilly JR, Greenfeld J, Weinberg A, van Leeuwen K, Flanigan L. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia: twenty-five years of experience from two centers. Ann Surg 1997; 226:348-55.

17. Gauthier F, Lucini JL, Chardot C, Branchereau S, deDrteuzy O, Lababidi A, et al.
Determinants of life span after Kasai operation at the era of liver transplantation.
Tohoku J Exp Med 1997; 181: 97-107.

18. Mckiernan PJ, Bakr AJ, Kelly DA, The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and
Ireland. Lancet 2000; 355(9197):25-9.

19. McClement JW, Howard ER, Mowat AP. Results of surgical treatment for extrahepatic biliary atresia in United Kingdom 1980-2. Survey conducted on behalf of the British Paediatric Association Gastroenterology Group and the British Association of Paediatric Surgeons. Br Med J (Cl Res Ed) 1985; 290(6465):345-7.

20. Caccia G., Dessanti A., Alberti D., Falchetti D., Ekema G., Rigamonti W., et al. More than 10 years survival after surgery for biliary atresia. In Ohi R editor. Biliary atresia. Tokyo (Japan): ICOM Associates INC; 1991. p246-9.

21. Howard ER, Davenport M. The treatment of biliary atresia in Europe 1969-1995.Tohoku J Exp Med 1997; 181:75-83.

22. Karrer FM, Price MR, Bensard DD, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith DJ et al. Long-term Results with the Kasai operation for biliary atresia. Arch Surg 1996; 131:493-6.

23. Valayer J. Conventional treatment of biliary atresia: long-term results. J Pediatr Surg 1996;31:1546-51.

24. P. Schweizer, M. Schweizer, K. Schellinger, H. J. Kirschner, C. Schittenhelm. Prognosis of extrahepatic bile duct atresia after hepatoportoenterostomy. Pediatr Surg Int (2000) 16:351-355.

25. Lykavieris P, Chardot C, Sok hn M, Gauthier F, Valayer J,Bernard O. Outcome in adulthood of biliary atresia: a study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver. Hepatology 2005; 41:366-71.

26. Nio M, Ohi R, Miyano T, Saeki M, Shiraki K, Tanaka K. Five and 10 year survival rates after surgery for biliary atresia: a report from the Japanese Biliary Atrsia Registry. J Pediatr Surg 2003; 38:997-1000.

27. Ohi R. Biliary atresia: long term outcomes. In: Howard ER, Stringer MD,Colombani PM, Editors. Surgery of the liver, bile ducts and pancreas in children. London: Arnold; 2002. p 133-17.

28. Okazaki T, Kobayashi H, Yamataka A, Lane Gj, Miyano T. Long-term postsurgical outcome of biliary atresia. J Pediatr Surg 1999; 34:312-5.

29. Shimizu Y, Hashimoto T, Otobe Y, Ueda N, Matsuo Y, Manabe T. Long-term survivors in biliary atresia-findings for a 20-year survival group. Tohoku J Exp Med 1997; 181:225-33.

30. Howard ER, McLean G, Nio M, Donaldson N, Singer J, Ohi R. Survival patterns in biliary Atresia and comparison of quality of life of long-yerm survivors in Japan and England. J Pediatr Surg 2001; 36:892-7.

31. 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.

32. Otte JB, de Ville de Goyet J Reding R, Hausleithner V, Sokal E, Chadot C et al. Sequential treatment of biliary atresia with Kasai portoenterostomy and liver transplantation : a review. Hepatology 1994; 20(Pt2):41S-8S.

33. Starzl TE, Gordon RD. Liver transplantation for children-A solution for biliary atresia? Proc Am Coll Sur 71:17-18, 1985.

34. Bilik R, Greig P, Langer B, et al: Survival after reduced-size liver transplantation is dependent on pretransplant status, J Pediatr Surg 28: 1307-1311, 1993.

35. Broelsch CE, Stevens LH, Whitington PF: The use of reduced liver transplants in children,
including split livers and living related liver transplants. Eur J Pediatr Surg 1:166-171, 1991.

36. Otte JB, de VdGJ, Sokal E, et al: Size reduction of the donor liver is a safe way to alleviate the shortage of size-matched organs in pediatric liver transplantation.
Ann Surg 211:146-157, 1990.

37. Hunter J, Maxwell JD, Stewart DA, et al:Urinary D-glucaric acid excretion and total liver content of cytochrome P-450 in ginea pig: relationship during enzyme induction and following inhibition of protein synthesis.
Biochem Pharmacol 22:743-747, 1973.

38. Nietgen GW,Vacanti JP, Perez-Atayde AR: Intrahepatic bile duct loss in biliary atresia despite
Portoenterostomy: a coseguence of ongoing obstruction. Gastroenterology 102:2126-2133, 1992.

39. Ohya T, Fugimoto T, Shimomura H, et al: Deganeration of intrahepatic bile duct with Lymphocyte infiltration into biliary epithelial cells in biliary atresia.
J Pediatr Surg 30:515- 518, 1995.

40. Dillon P, Belchis D, Tracy T, et al: Increased expression of intracellular adhesion molecules in biliary atresia.
Am J Pathol 145:263-267, 1994.

41. Naoto Urushihara, Hiromi Iwagaki, Takahito Yagi et al: Elevation of serum interleukin-18 Levels and activation of Kupffer cells in biliary atresia.
J Pediatr Surg 35; 446-449,200029.

42. Davenport M, Savage M, Mowart AP, Howard ER. Biliary atresia splenic malformation syndrome: an etiologic and prognostic subgroup. Surgery 1993; 113:662-833.

43. Schweizer P, Kirschner HJ, Schittenhelm C. Anatomy of the porta hepatis (PH) as rational basis for the hepatoporto-enterostomy (HPE).
Eur J Pediatr Surg 1999; 9:13-834.

44. Tan CE, Davenport M, Driver M, Howard ER. Does the morphology of the extrahepatic biliary remnants in biliary atresia influence survival? A review of 205 cases.
J Pediatr Surg 1994; 29:1459-64.

45. Mieli-Vergani G, Howard ER, Portman B, Mowat AP, Late referral for biliary atresia- missed opportunities for effective surgery. Lancet 1989; 1(8635):421-3.

46. Shneider BL, Brown MB, Haber B,Whitington PF, Schwarz KS, Squires R, et al. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States (1997-2000).
J Pediatr 2006; 148: 467-74.

47. Karrer FM, Lilly JR, Stewart BA,Hall RJ. Biliary atresia registry, 1976 to 1989.
J Pediatr Surg 1990; 25:1076-81.

48. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard JL, Auvert B, Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation:French national study from 1986 to 1996.
Hepatology 1999; 30:606-11.

49. Ibrahim M Miyano T, Ohi R, Saeki M, Shiraki K Tanaka K, et al. Japanese Biliary Atresia Registry, 1989 to 1994. Tohoku J Exp Med 1997; 181:85-95.

L'AMEI e il progetto di questo lavoro

L'AMEI (Associazione per le malattie epatiche infantili), è nata nel 1986 fondata su iniziativa di alcuni genitori di pazienti e di medici del reparto di Chirurgia Pediatrica dell'Ospedale dei Bambini di Brescia.

L'associazione si propone, di promuovere tutte le iniziative a favore dei bambini con gravi patologie epatiche, sotto il profilo della prevenzione, diagnosi precoce, trattamento e cura. Obiettivi difficili, ma che i volontari perseguono caparbiamente, nella consapevolezza che dietro ogni "cartella clinica" c'è una piccola vita, che chiede solo di poter tornare a sorridere e a condurre un'esistenza il più possibile "normale".

Pur avendo sede a Brescia, l'AMEI opera su tutto il territorio nazionale, ed è ospitata presso il reparto di Chirurgia Pediatrica degli Spedali Civili di Brescia, diretto dal Professor George Ekema. Proprio il reparto bresciano è, infatti, il centro di riferimento nazionale per la cura chirurgica delle malattie epatiche in età pediatrica, come l'atresia delle vie biliari e le altre numerose

affezioni delle vie biliari (dilatazioni congenite, calcolosi ecc.), i tumori benigni e maligni, l'ipertensione portale.
L'AMEI offre sostegno ai genitori dei piccoli pazienti e direttamente ai ragazzi che si trovano a dover affrontare un percorso di malattia lungo e gravoso, spesso difficile da accettare. Quando l'intervento chirurgico specialistico o il trapianto diventano indispensabili, non sempre è facile trovare la forza e la lucidità per imboccare le strade più adatte. A domande come: "Che cosa bisogna fare adesso?", "Quali sono i centri migliori?", "Quali le pratiche necessarie?" l'AMEI può aiutare a trovare le risposte giuste, offrendo, al tempo stesso, conforto e sostegno psicologico per superare un momento doloroso e difficile. Il fatto stesso di poter parlare con persone cha hanno avuto la stessa esperienza è di enorme aiuto per tutti i genitori dei bambini malati.

Agli inizi degli anni '60 i neonati affetti da atresia delle vie biliari non arrivavano ai due anni di vita. Oggi, le cose sono molto cambiate perché per fortuna quasi la totalità dei bimbi con questa patologia, grazie all'intervento di Kasai prima, ed al trapianto di fegato dopo, quando necessario, si affacciano all'età adulta ed hanno una prospettiva di vita normale.

Il progetto di un libro sulla diagnosi dell'atresia delle vie biliari e sulla sua terapia chirurgica, realizzato anche grazie alla sovvenzione della Regione Lombardia, è stato fortemente voluto dalla nostra associazione per rendere merito al Prof. Guido Caccia che negli anni

’60, non dandosi pace per il triste destino di questi neonati si è recato in Giappone per conoscere e apprendere il tipo d’intervento chirurgico messo a punto dal Prof. Kasai per permettere la sopravvivenza ai piccoli pazienti. Rientrato in Italia ha formato la sua equipe facendo diventare l’Ospedale dei Bambini di Brescia il centro di riferimento nazionale.

Questi bambini sono stati seguiti nel tempo sempre con grande professionalità dal punto di vista medico, e con grande attenzione, affetto e dedizione dal punto di vista umano così che si è instaurato un rapporto importante di grande fiducia.

E’ determinante per il genitore che scopre di avere un figlio affetto da una malattia rara sapere di trovarsi in un centro dove il piccolo riceverà il trattamento ottimale da medici ed infermieri esperti.

E’ al Prof. Guido Caccia, al Prof. George Ekema, e a tutta la loro equipe: Dr. Daniele Alberti, Dr. Stefano Benvenuti, Dr. Giovanni Boroni, Dr.ssa Daniela De Previde, Prof. Antonio Dessanti, Dr. Diego Falchetti, Dr.ssa Gabriella Mazzotti, Dr.ssa Susanna Milianti, Dr. Vittorio Merulla, Dr. Paolo Orizio, Dr. Pierluigi Pedersini, Dr. Waifro Rigamonti, Dr. Paolo Salucci, Dr. Luca Giacomo Tonegatti, Dr. Fabio Torri, Dr. Michele Ubertazzi, che va il nostro ringraziamento unitamente al personale infermieristico, a tutti loro dobbiamo la vita dei nostri figli.

Un ricordo anche ai piccoli che non ce l'hanno fatta, sono sempre nei nostri cuori, la loro breve esistenza è servita a sensibilizzare tutti e a farci perseverare nell'impegno e nella solidarietà.

Il Presidente AMEI

Avv. Lorenzo Biglia

ASSOCIAZIONE PER LE MALATTIE EPATICHE INFANTILI

e-mail: ameiitalia@libero.it

www.ameiitalia.org

INDICE

PARTE PRIMA

INTRODUZIONE *pag. 05*

EZIOPATOGENESI *pag. 07*

- Fattori genetici *pag. 07*

- Fattori malformativi *pag. 08*

- Insulto ischemico *pag. 11*

- Infezione virale *pag. 11*

- Processi infiammatori immuno-mediati *pag. 11*

ANATOMIA PATOLOGICA *pag. 14*

- AVB tipo I e II *pag. 14*

- AVB tipo III *pag. 15*

- AVB: aspetti anatomo-patologici *pag. 17*

SINTOMATOLOGIA *pag. 23*

- Anamnesi *pag. 23*

- Esame obbiettivo *pag. 24*

DIAGNOSI *pag. 26*

- Dati di laboratorio *pag. 26*

- Diagnostica per immagini *pag. 29*

- *Ecografia.* *pag. 29*
- *TC, RMN, scintigrafia epatica* *pag. 31*
- *ERPC* *pag. 31*

ALGORITMO DIAGNOSTICO-DIFFERENZIALE E TERAPEUTICO *pag. 35*

RISULTATI A BREVE TERMINE *pag. 41*

COMPLICANZE A BREVE TERMINE *pag. 44*

COMPLICANZE A MEDIO LUNGO TERMINE *pag. 45*

- Progressione intraepatica del processo sclerosante primitivo *pag. 45*

- Colangite "ascendente" *pag. 47*

- Dilatazioni biliari cistiche intraepatiche *pag. 47*

- Ipertensione portale *pag. 49*

- Malnutrizione *pag. 51*

- Alterazioni emodinamiche polmonari *pag. 52*

RISULTATI A LUNGO TERMINE *pag. 52*

BIBLIOGRAFIA *pag. 55*

PARTE SECONDA

PROGNOSI DELL'ATRESIA DELLE VIE BILIARI *pag. 65*

- Premesse *pag. 65*

- L'intervento di Kasai *pag. 65*

- Il trapianto epatico *pag. 69*

- L'intervento di Kasai e il trapianto epatico *pag. 72*

- Parere di un esperto *pag. 75*

- Considerazioni conclusive *pag. 79*

BIBLIOGRAFIA *pag. 81*

L'AMEI e il progetto di questo lavoro *pag. 87*