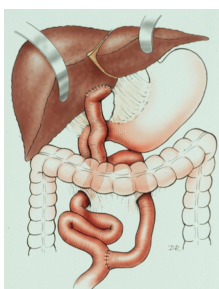


L'outcome nell'età adulta con il fegato nativo dei pazienti sottoposti a portoenteroanastomosi sec. Kasai per atresia delle vie biliari. Quaranta anni di esperienza di un singolo centro.

Introduzione

Sono passati più di 50 anni da quando Morio Kasai e i suoi colleghi introducevano a livello mondiale l'intervento di portoenteroanastomosi come valida opzione per il ripristino del drenaggio biliare nei pazienti affetti da Atresia delle Vie Biliari (AVB).



Per comprendere il ruolo dell'operazione di Kasai (Fig. 1) nel trattamento dell'Atresia delle Vie Biliari è importante analizzare l'outcome a lungo termine e lo stato clinico dei pazienti sottoposti a tale procedura e sopravvissuti con fegato nativo.

*Fig. 1:
Portoenteroanastomosi*

In letteratura sono stati riportati tassi di sopravvivenza a 10 anni dalla procedura variabili dal 13% al 60%, ma ad oggi sono pochi i dati sull'outcome nell'età adulta; quelli disponibili suggeriscono tassi di sopravvivenza a 20 anni tra il 15% e il 48%¹

Scopo dello Studio

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'outcome e lo status clinico dei pazienti sottoposti a portoenteroanastomosi sec. Kasai e sopravvissuti con il proprio fegato nativo ad un follow-up compreso fra 20 e 40 anni.

Materiali e Metodi

Sono state revisionate retrospettivamente le cartelle cliniche e i dossier riassuntivi dei controlli ambulatoriali dei pazienti con diagnosi di atresia delle vie biliari sottoposti a trattamento chirurgico nel periodo compreso tra il 1975 e il 1995 presso la Clinica Chirurgica Pediatrica dell'Università degli Studi di Brescia al fine di ottenere (ove disponibili) i principali elementi riguardanti dati demografici, tipo di atresia, età all'intervento chirurgico, tipo di intervento chirurgico, decorso, complicanze, data e status clinico all'ultimo follow-up.

¹Shinkai M et al: Long-term outcome of Children with biliary atresia who were not transplanted after the Kasai operation: >20 year experience at a Children's hospital;

Per i soli pazienti attualmente vivi con fegato nativo sono stati registrati i seguenti dati: peso, altezza, indice di massa corporea (BMI), titolo di studio, attività lavorativa, attività sportiva, n° di figli, n° di gravidanze, eventuali complicanze (episodi di colangite, emorragie gastrointestinali), i referti più recenti di esami di laboratorio (emocromo, PT, PTT, INR, Bilirubina totale e frazionata, AST, ALT, ALP, GGT, Proteine totali) ed esami diagnostico strumentali (ecografia addome completo, EGDS, eventuali RM o TC o Scintigrafie).

Sempre per tale categoria di pazienti, al fine di valutare la qualità di vita, è stato somministrato il questionario dell'OMS WHOQOL Breve, un questionario self report, composto, nella sua versione ridotta, da 26 item. L'obiettivo di tale strumento è quello di valutare la percezione soggettiva dello stato di salute individuale in rapporto a quattro aree: fisica, psicologica, relazioni sociali e condizione ambientale.

Tutti i dati sono stati raccolti tramite intervista telefonica, e-mail o social networks.

Risultati

Dati Demografici

Presso l'Unità Operativa di Chirurgia Pediatrica dell'Università degli Studi di Brescia dal 1975 al 1995 sono stati trattati 165 pazienti affetti da AVB di cui 89 maschi (54%) e 76 femmine (46%) (9 pazienti/anno). Per una patologia la cui incidenza in Europa è stimata da 5 a 8:100.000 nati vivi² si tratta di una casistica consistente, pari a circa 35% di tutti i casi del nostro Paese.

E' interessante confrontare i nostri dati epidemiologici con quelli quantitativamente più sostanziosi risultanti dalla revisione del *Japanese Biliary Atresia Registry* pubblicata sul *Journal of Pediatric Surgery* nel 2003³.

Rispetto al campione giapponese, in cui il rapporto M:F è di 1:1,7 nel nostro si osserva una lieve preponderanza maschile (M:F 1,2:1).

Dei 165 bambini 3 (1,8%) sono risultati portatori di polisplenia nell'ambito della BASM *sindrome*. In un articolo del 1993⁴, su 308 casi di AVB esaminati, Davenport ne descrisse 27 (8,7%) con BASM *Sindrome*, un numero maggiore rispetto alla nostra casistica.

Nella nostra casistica, secondo la classificazione della *Japanese Association of Pediatric Surgeons*, 1 paziente (0,6%) è risultato affetto da AVB di tipo I e 1 paziente (0,6%) da AVB di tipo II (Fig. 2): le prevalenze di tali forme di AVB sono risultate nettamente inferiori a quanto riportato in letteratura, l'ultima

²Jimenez-Rivera C, Jolin-Dahel K., Fortinsky KJ et al, International Incidence and Outcomes of Biliary Atresia JPGN 2013;56: 344-354

³Nio M, Ohi R, Miyano T, et al: Five- and 10- years serviva rates after surgery for biliary atresia: A report from the Japanese Biliary Atresia registry. J Pediatric Surg. 2003;38:997

⁴Davenport M, Savage M, Mowart AP, Howard ER: Biliary atresia splenic malformation syndrome: An etiologic and prognostic subgroup. Surgery 1993;113-662

revisione dei dati del *Japanese Biliary Atresia registry*⁵ ha infatti evidenziato che le forme di tipo I costituiscono l'11,5% dei casi mentre quelle di tipo 2 il 2,5%.

Centocinquantaquattro bambini (93,3%) sono stati sottoposti a portoenterostomia.

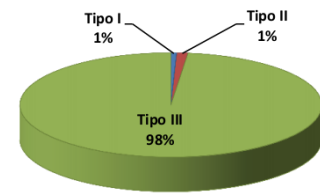


Fig. 2: Tipo di Atresia delle vie biliari

Outcome

Su 165 pazienti, considerando come tempo zero la data della procedura chirurgica, 27 (16,4%) pazienti sono sopravvissuti con il proprio fegato nativo oltre 20 anni; di questi 5 (3%) sono stati trapiantati (rispettivamente all'età di 20, 20, 22, 23 e 24 anni) e 22 (13,4%) sono attualmente vivi con il proprio

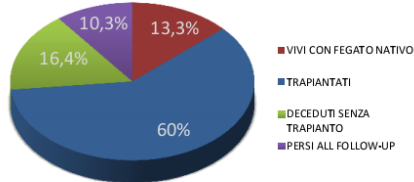


Fig. 3: Distribuzione in percentuale dei pazienti in base all'outcome

fegato nativo. Ventisette (16,3%) pazienti sono deceduti a causa di insufficienza epatica o emorragia gastrointestinale e 17 (10,3%) risultano persi al follow-up. Novantaquattro (57%) pazienti sono stati sottoposti a trapianto epatico prima dei 20 anni (Fig. 3).

La nostra attenzione si è focalizzata sul gruppo di 22 pazienti (13 maschi e 9 femmine) che hanno raggiunto l'età adulta, attualmente vivi con il proprio fegato nativo e con un follow-up minimo di 20 anni:

Gli appartenenti a tale gruppo hanno un'età variabile fra i 20 e i 37 anni con una mediana di 26 anni (Tab. 2)

Pazienti	Durata follow-up (mediana)	min	max
Attualmente vivi con fegato nativo	26 anni	20 anni	37 anni
Trapiantati	2 anni	21 giorni	24 anni
Deceduti	8 mesi	16 giorni	11 anni
Persi al follow-up	1,5 anni	24 giorni	16 anni

Tab 2

Tassi di sopravvivenza

A 5, 10 e 20 anni dalla procedura chirurgica i tassi di sopravvivenza globale con fegato nativo dei nostri pazienti si sono attestati rispettivamente al 41%, 32% e 22% con un decremento dopo i 25 anni al 16% (Fig. 4).

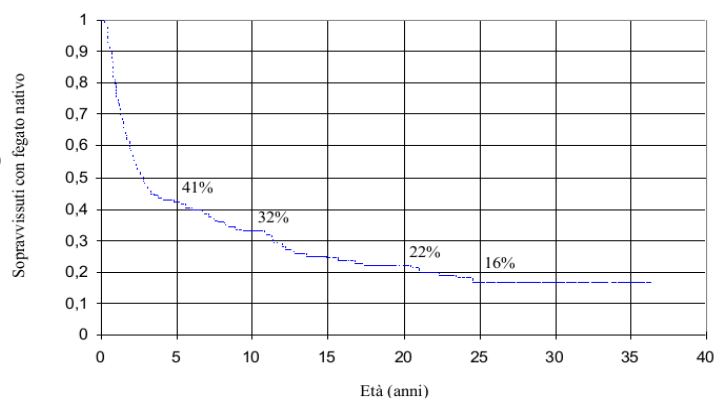


Fig. 4: Tasso di sopravvivenza globale con fegato nativo dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per AVB tra il 1975 e il 1995

⁵Nio M, op. cit. p. 47

Tali valori rientrano nei range di variabilità evidenziati dalla letteratura⁶ (Tab. 1); restano tuttavia poco soddisfacenti.

	Period of surgery	5-y survival, %	10-y survival, %	20-y survival, %
UK	1980–1989	50	41	
France	1968–1983		32	23
US and Canada	1976–1989	48	30	
Taiwan	1978–2000	34.7	30.5	
Tokyo	1968–1987		13	
Nagoya	1969–1976			15.4
Sendai	1975–1980	60	60	48
Japanese Registry	1989	62	52.8	
Yokohama	1970–1986	63	54	44

Tab 1

Fattori Prognostici

L'outcome a breve e lungo termine dei pazienti sottoposti a portoenteroanastomosi per atresia delle vie biliari sembra inoltre essere influenzato da diversi fattori quali il tipo di atresia biliare, l'età all'intervento, l'esperienza del centro chirurgico, l'anno di esecuzione della procedura, eventuali complicanze e le cure mediche post-operatorie.

Solamente pochi studi in letteratura⁷ hanno esaminato i fattori predittivi della prognosi a lungo termine (>20 anni) dopo tale procedura:

L'età all'intervento chirurgico nel nostro campione è risultata in media di 60 giorni, sovrapponibile a quella dei pazienti affetti da AVB operati in Europa, che è pari a 55 giorni.⁸ I nostri dati dimostrano la tendenza ad un intervento chirurgico in età sempre più precoce (Fig. 5), concordando con quanto riportato nelle maggiori casistiche modiali;

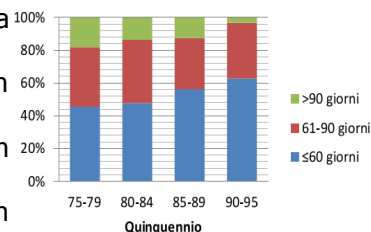


Fig. 5: Distribuzione per quinquennio, in base all'età all'intervento, della percentuale di bambini sottoposti a procedura chirurgica

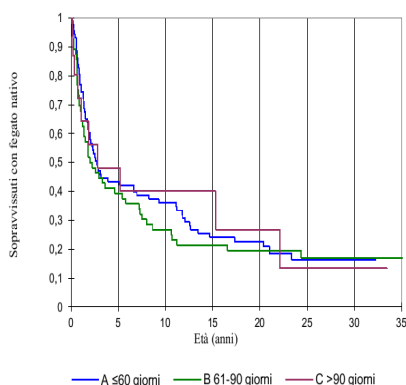


Fig 6: Tasso di sopravvivenza globale con fegato nativo dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per AVB tra il 1975 e il 1995, stratificati per età all'intervento

tuttavia il nostro studio non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza a lungo termine in relazione all'età all'intervento⁹. (Fig. 6)

Siamo convinti che l'intervento chirurgico precoce abbia comunque un impatto significativo sulla prognosi a breve e medio termine.

⁶Shinkai M et al: Long-term outcome of Children with biliary atresia who were not transplanted after the Kasai operation: >20 year experience at a Children's hospital;

⁷Lykavieris et al: outcome in adulthood of Biliary Atresia: a Study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver.

⁸Ohi R et al: Surgery for biliary atresia; *Liver* 2001;21: 175-182.

La colangite resta la complicanza più temibile¹⁰⁻¹¹ poiché determinando l'occlusione flogistico-fibrotica dei neoduttuli può compromettere una situazione inizialmente caratterizzata da un valido drenaggio biliare, comportando così un arresto temporaneo o permanente del flusso biliare e conseguentemente accelerando la progressione del danno epatico. In letteratura se ne stima un'incidenza variabile dal 33% al 60%.^{12, 13}

Nel nostro campione il 32% dei pazienti ha offerto di episodi di colangite prima dei 20 anni; nessun paziente attualmente vivo con fegato nativo ha sofferto di episodi di colangite nell'età adulta. A differenza di quanto riportato in letteratura¹⁴, nel nostro studio l'insorgenza di colangiti non è correlata alla sopravvivenza a lungo termine con fegato nativo; si è inoltre rivelata indipendente dall'età all'intervento chirurgico.

Come riportato in letteratura, il fattore prognostico sfavorevole della **forma sindromica** di AVB (BASM) sembra confermato dal nostro studio: 1 solo paziente è attualmente vivo con fegato nativo.^{15, 16}

L'esperienza del centro chirurgico è considerato un altro fattore influenzante l'outcome a lungo termine. Il nostro caseload (mediana 9 casi/anno) conferma quanto riportato in letteratura ed è risultato ampiamente sopra i 5 casi/anno ritenuta la soglia minima predittiva di buoni risultati¹⁷.

Status Clinico

Dei pazienti sopravvissuti con fegato nativo il 72% presenta normali indici di funzione epatica, mentre il 22% segni clinici e biologici di ipertensione portale legati alla presenza di una cirrosi biliare secondaria. Dopo i 20 anni di età:

- Nessun paziente ha sofferto di episodi di colangite o sanguinamento gastrointestinale; 7 pazienti (31,8%) hanno sofferto di un episodio di colangite prima dei 20 anni e 2 (9,1%) di colangiti ricorrenti (> di 3 episodi)
- Non si è registrato nessun episodio di encefalopatia.
- Nove pazienti (41%) presentano splenomegalia.
- Alterazioni epatiche (epatomegalia, atrofia di un lobo di segmenti) sono state riscontrate in 7 pazienti (31,8%) mentre 1 solo paziente (4,5%) presenta dilatazione delle vie biliari intraepatiche.

⁹Nio et al: Effects of age at Kasai portoenterostomy on the surgical outcome: a review of literature: Surg Today September 2014

¹⁰Nio M, *op. cit.* p. 78

¹¹Kobayashi A et al: Ascending cholangitis after successful surgical repair of biliary atresia. *Arch Dis Child* 1973;48:697-703.

¹²Howard ER, *op. cit.* p. 78

¹³Japanese Biliary Atresia Society, :Nationwide Registry of biliary Atresia, 1998 *Jpn J Pediatr* 2000;36:311

¹⁴Nio et al: Risk factors affecting late-presenting liver failure in adult patients with biliary atresia:: *Journal of Pediatric Surgery* (2012) 47, 2179–2183

¹⁵Lykavieris et al: outcome in adulthood of Biliary Atresia: a Davenport M et al: Biliary atresia splenic malformation syndrome: an etiologic and prognostic subgroup; *Surgery* 1993;113:662-668 Study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver.

¹⁶¹⁷Shinkai M et al: Long-term outcome of Children with biliary atresia who were not transplanted after the Kasai operation: >20 year experience at a Children's hospital;

Cinque pazienti (22,7%) presentano varici esofagee (tutte di tipo F1) ma nessuno ha necessitato di trattamento endoscopico.

Nessun paziente soffre attualmente di litiasi biliare.

Capacità procreativa

Recentemente sono stati riportati diversi casi di gravidanze¹⁸ in donne affette da AVB con concomitante aggravamento di varici esofago-gastriche, insorgenza di emorragie gastro-intestinali e colangiti. Nella nostra casistica, su una popolazione di 13 donne vive con fegato nativo a 20 anni dall'intervento chirurgico, 2 di esse (15,3%) hanno dato alla luce un bambino; di queste una sola (50%) ha sofferto di ripetuti episodi di colangite nel periodo post-partum, con conseguente deterioramento della funzione epatica e necessità di trapianto epatico ad un anno dal parto.

Riteniamo quindi necessario che tutte le pazienti con AVB che intendano avere dei figli siano ampiamente informate dei rischi correlati allo stato gravidico.

Due pazienti maschi hanno generato un totale di 3 figli; nessun neonato ha presentato anomalie congenite o complicanze post-natali.

Qualità di vita

Pochi studi in letteratura hanno valutato la qualità di vita dei pazienti che hanno raggiunto l'età adulta con fegato nativo^{19,20, 21}.

La nostra esperienza dimostra che non vi sono deficit per quanto riguarda l'accrescimento staturale-ponderale e lo sviluppo cognitivo: i parametri biometrici sono infatti sovrapponibili a quelli della popolazione sana italiana (Tab 2) e tutti i pazienti hanno percorso carriera scolastica e lavorativa in linea con quanto evidenziato dai dati forniti dal ministero dell'istruzione e dall'Istituto Nazionale di Statistica^{22,23} (Tab. 3)

	Maschi	Femmine
Peso corporeo (kg)	71	65
Altezza (mt)	1,8	1,65
BMI	21,4	25,8

Tab 2: Parametri biometrici dei 22 pazienti sopravvissuti con fegato nativo

Carriera scolastica, n 22	
Media inferiore	1 (4,5%)
Formazione professionale	3 (13,6%)
Media superiore	14 (63,6%)
Laurea	4 (18,3%)
Attività lavorativa	
Occupati	16 (72,7%)
Disoccupati	2 (9,1%)

Tab. 3: Percorso educativo e attività lavorativa dei 22 pazienti sopravvissuti con fegato nativo

¹⁸Sasaki et al: Problems during and after pregnancy in female patients with biliary atresia; *Journal of Pediatric Surgery* (2007) 42, 1329–1332

¹⁹Kuroda et al: Biliary Atresia, The Next Generation: A Review of Liver Function, Social Activity, and Sexual Development in the Late Postoperative Period: *Journal of Pediatric Surgery*. Vol 37, No 12 (December), 2002: pp 1709-1712

²⁰Sundaram et al: Health Related Quality of Life in Patients with Biliary Atresia Surviving with their Native Liver: *Journal of Pediatrics* October 2013, Vol. 163, No. 4

²¹Porgiesseers et al: Course of Life Into Adulthood of Patients With Biliary Atresia: The Achievement of Developmental Milestones in a Nationwide Cohort: *Journal of Adolescent Health* 50 (2012) 641–644

²²Anagrafe Nazionale degli Studenti: <http://anagrafe.miur.it/index.php>

²³ISTAT: <http://www.istat.it/it/lavoro>

L'analisi delle risposte al questionario WHOQOL breve ha dimostrato che, ad eccezione di una sola paziente prossima al trapianto epatico, i pazienti conducono una vita normale, di qualità ritenuta eccellente, e sovrapponibile in termini di relazioni sociali, interazione con l'ambiente, capacità fisica ed adattamento psicologico a quanto rilevato nella popolazione italiana sana²⁴ (Fig. 7)

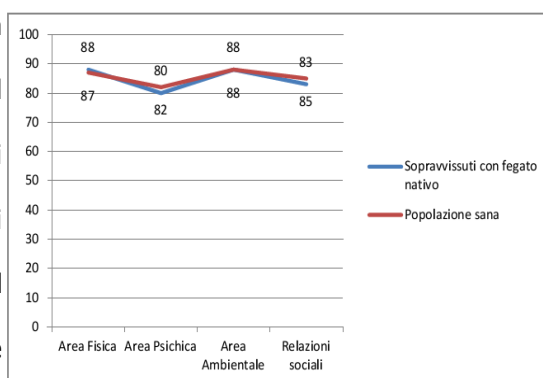


Fig 7 Valori medi degli scores WHOQOL Breve in 8/22 pazienti attualmente vivi con fegato nativo confrontati con quelli della popolazione sana italiana.

Conclusioni

Da un punto di vista epidemiologico la nostra casistica, che risulta essere cospicua anche in relazione alla scarsa incidenza della malattia, riproduce risultati sovrapponibili a quelli riportati nelle maggiori casistiche mondiali.

Il nostro è il primo studio in Italia sull'outcome a lungo termine nei pazienti sottoposti ad intervento di Kasaj; i nostri risultati evidenziano che :

- Nessun paziente in cui l'intervento non abbia ripristinato un valido drenaggio biliare post-operatorio è vivo con il fegato nativo ad un follow-up >20 anni
- L'outcome a lungo termine dei nostri pazienti affetti da AVB e sottoposti a PE non è del tutto soddisfacente in termini di percentuale di sopravvivenza con fegato nativo: ad un follow-up \geq 20 anni, solo il 22 % dei pazienti è vivo con il fegato nativo; sopra i 25 anni tale percentuale si riduce al 16%.
- I pazienti che hanno raggiunto l'età adulta con fegato nativo (eccetto uno prossimo al trapianto), tuttavia presentano un buono status clinico e conducono un vita normale di qualità eccellente, senza limitazioni di tipo fisico, intellettuale, psicologico e sociale.
- L'età all'intervento chirurgico non sembra influenzare l'outcome a lungo termine; ha comunque un impatto sui risultati del trattamento a breve e medio termine. La fascia d'età prognosticamente più favorevole è quella inferiore ai 90 giorni di vita.

²⁴De Girolamo et al: WHO-QOL e salute e qualità della vita; Centro Scientifico editore, Torino 2001

- L'insorgenza di colangiti prima dei 20 anni si è rivelata indipendente dall'età all'intervento chirurgico correttivo e, in relazione alla sopravvivenza a lungo termine con fegato nativo, non ha costituito un fattore prognostico negativo.
- L'età all'intervento e la prevenzione delle colangiti rappresentano comunque i 2 fattori più importanti per una buona prognosi a breve e medio termine.
- Un'eventuale gravidanza nelle pazienti con AVB non è controindicata, tuttavia è fondamentale un counseling esaustivo sui rischi ad essa correlati.
- Sono auspicabili ulteriori studi atti a valutare se possano esistere fattori genetici nei pazienti sopravvissuti a lungo termine, che determinino una maggiore resistenza del fegato nativo agli episodi colangitici e agli effetti dell'ipertensione portale.
- Per garantire una migliore sopravvivenza dei pazienti affetti da AVB i due fattori su cui è necessario intervenire sono la precocità della diagnosi e lo sviluppo di trattamenti atti a prevenire la progressione della malattia, la cui eziopatogenesi non è ancora chiarita; tale fattore ha impedito la creazione di farmaci efficaci per bloccare l'evoluzione dell'AVB in cirrosi biliare secondaria, il cui trattamento definitivo al momento rimane il trapianto di fegato.