SIGENP
Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica
XXIII CONGRESSO NAZIONALE SIGENP
Feeding the Future
MILANO, 29 settembre-01 ottobre 2016

Outcome into adulthood of biliary atresia children who were not transplanted after the Kasai operation: a 20 to 40 years experience at a children's hospital.

A. Armellini, P. Orizio, G. Boroni, F. Torri, S. Milianti, F. Parolini, D. Alberti

Chirurgia Pediatrica – Università degli Studi di Brescia
Ospedale dei Bambini – ASST Spedali Civili di Brescia
Direttore: Prof. Daniele Alberti

DEFINIZIONE

L'atresia delle vie biliari (AVB) è una rara patologia del sistema epato-biliare caratterizzata dalla parziale o **completa obliterazione e fibrosi dei dotti biliari intra ed extraepatici**.

L'albero biliare viene interessato da un **processo infiammatorio destruente e sclerosante** che determina inevitabilmente lo sviluppo di **colestasi** e successiva **cirrosi epatica**.

L'AVB rappresenta la **principale causa di ittero colestatico neonatale** e senza trattamento chirurgico ha un **decorso con exitus solitamente entro i primi 19 mesi di vita**, a causa dell'insufficienza epatocellulare e dell'ipertensione portale.

INCIDENZA

Il tasso di incidenza dell'AVB riportato in letteratura mostra una grande variabilità nelle varie aree geografiche:

4,3-5,2:100.000	Francia
5,7-8,5:100.000	Gran Bretagna
5,3-5,6:100.000	USA
8,6-15,1:100.000	Giappone
29:100.000	Polinesia

Non sembrano esistere differenze significative per ciò che riguarda il sesso anche se alcuni autori hanno riscontrato una lieve preponderanza nella popolazione femminile con un rapporto di 1,4-1,7:1.

CLASSIFICAZIONE

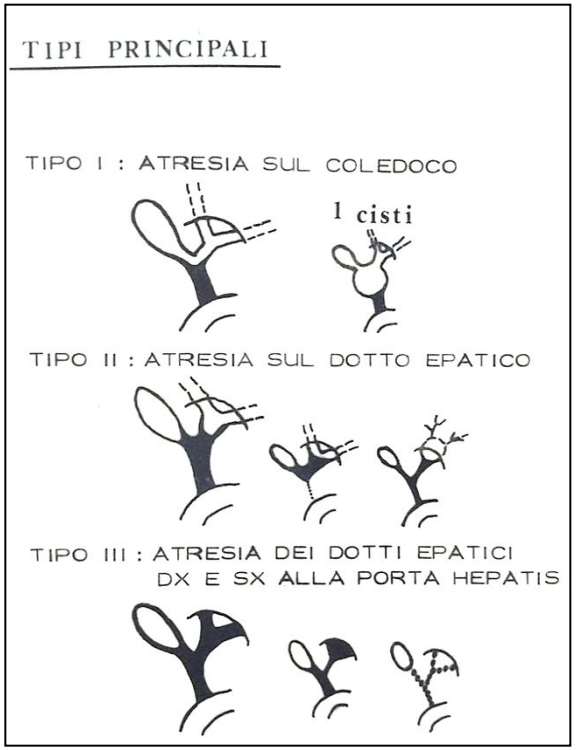
La classificazione anatomica è certamente la più usata. Si basa sull'aspetto macroscopico e colangiografico delle vie biliari extraepatiche riscontrato al momento dell'intervento chirurgico.

Kasai distinse tre tipi di atresia biliare extraepatica:

Tipo 1, con occlusione limitata al coledoco

Tipo 2, con obliterazione del dotto epatico comune, della colecisti e del coledoco e presenza all'ilo epatico di cisti comunicanti con le vie biliari intraepatiche

Tipo 3, con ostruzione dei dotti epatici destro e sinistro.



La revisione dei dati del Japanese Biliary Atresia registry ha evidenziato che le forme di tipo I costituiscono l'11,5% dei casi, quelle di tipo 2 il 2,5% e quelle di tipo 3 l'84,1%. Nio M, *op. cit.* p. 47

SCOPO DELLO STUDIO

Valutare l'outcome e lo status clinico, ad un follow-up compreso fra 20 e 40 anni, dei pazienti sottoposti a portoenteroanastomosi sec. Kasai e sopravvissuti con il proprio fegato nativo.

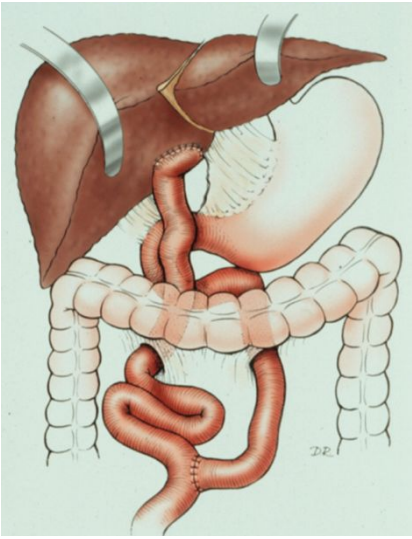
↓

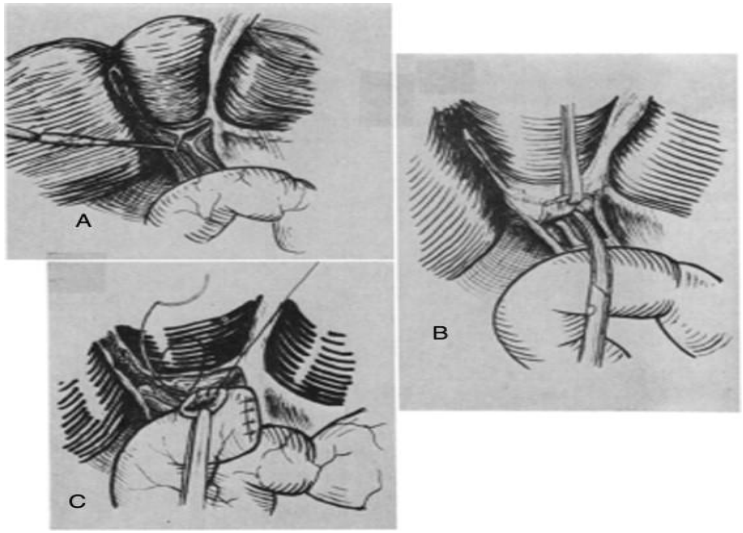
Comprendere il ruolo dell'intervento di Kasai nel trattamento dell'Atresia delle Vie Biliari

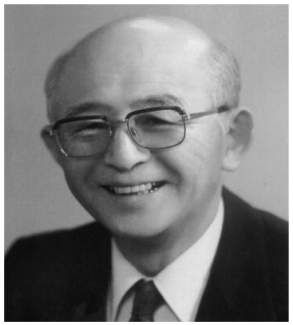
XXIII CONGRESSO NAZIONALE SIGENP

TRATTAMENTO CHIRURGICO

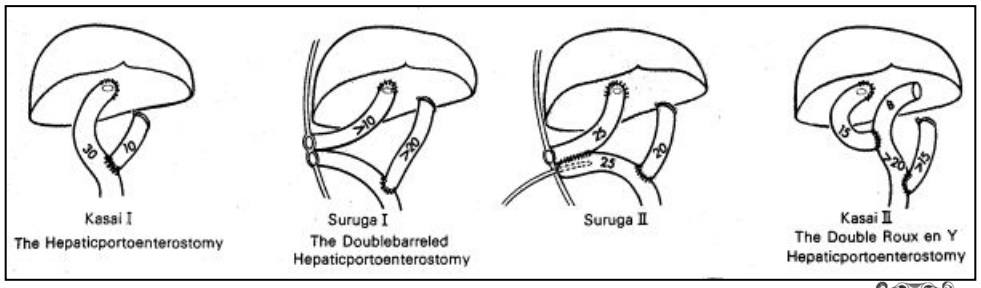
La portoenteroanastomosi secondo Kasai I descritta per la prima volta da Kasai e Suzuki nel 1959, è tutt'oggi il cardine della terapia dell'AVB







Varianti chirurgiche



SCOPO DELLO STUDIO

Sono stati riportati in letteratura **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.

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
48:443–450 © 2009 by European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

Long-term Outcome of Children With Biliary Atresia Who Were Not Transplanted After the Kasai Operation: >20-year Experience at a Children's Hospital

Masato Shinkai, Youkatsu Ohhama, Hiroshi Take, Norihiko Kitagawa, Hironori Kudo, Kyoko Mochizuki, and Tomoko Hatata

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

Panayotis Lykavieris,[1] Christophe Chardot,[2] Maroun Sokhn,[1] Frédéric Gauthier,[2] Jacques Valayer,[2] and Olivier Bernard[1]

Nederlands The Journal of Medicine

REVIEW

The long-term outcome of the Kasai operation in patients with biliary atresia: a systematic review

E.J. Bijl[1], K.D. Bharwani[1], R.H.J. Houwen[2], R.A. de Man[1*]

I pochi dati a disposizione suggeriscono tassi di sopravvivenza a 20 anni tra il 15% e il 48%

Il nostro è il primo studio in Italia

MATERIALI E METODI

XXIII CONGRESSO NAZIONALE SIGENP

Popolazione: pazienti affetti da AVB sottoposti ad intervento chirurgico tra il 1975 e il 1996 presso la Clinica Chirurgica Pediatrica dell'Università degli Studi di Brescia

Studio retrospettivo: revisione delle cartelle cliniche e dei dossier riassuntivi dei controlli ambulatoriali al fine di ottenere:

-dati demografici
-tipo di atresia
-età all'intervento chirurgico
-tipo di intervento chirurgico
-decorso e complicanze post-operatorie
-data e status clinico all'ultimo follow-up.

MATERIALI E METODI

XXIII CONGRESSO NAZIONALE SIGENP

Popolazione: pazienti affetti da AVB sottoposti ad intervento chirurgico tra il 1975 e il 1996 presso la Clinica Chirurgica Pediatrica dell'Università degli Studi di Brescia

Solo per i pazienti attualmente vivi con fegato nativo sono stati registrati:

-**parametri biometrici** (peso, altezza, Indice di massa corporea (BMI)

-**valori e referti dei più recenti esami ematochimici** (emocromo, PT, PTT, INR,
Bilirubina tot. e frazionata, AST, ALT, ALP, GGT, Proteine totali) **ed esami diagnostico strumentali** (ecografia addome completo, EGDS, eventuali RM , TC o scintigrafie

-**numero di gravidanze** ed **eventuale uso di tecniche di fecondazione assistita**

-**numero di figli**

-**titolo di studio**

-**tipo di attività lavorativa**

MATERIALI E METODI

Popolazione: pazienti affetti da AVB sottoposti ad intervento chirurgico tra il 1975 e il 1996 presso la Clinica Chirurgica Pediatrica dell'Università degli Studi di Brescia

Solo per i pazienti attualmente vivi con fegato nativo è stata inoltre **valutata**:

- **Qualità di vita**

questionario WHOQOL Breve

Area Fisica | Area Psicologica | Relazioni sociali | Condizione ambientale

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

MATERIALI E METODI

XXIII CONGRESSO NAZIONALE SIGENP

I pazienti attualmente vivi con fegato nativo sono stati classificati in:

-**anitterici**: Bil. tot <1,5 mg/dL;
-**sub-itterici**: Bil. tot compresa tra 1,5 e 3 mg/dL
-**itterici**: Bil. tot >3mg/dL

Definizione del tipo di atresia delle vie biliari : classificazione della Japanese Association of Pediatric Surgeon.

Tassi di sopravvivenza: calcolati con il metodo di Kaplan-Meier utilizzando come endpoints la morte o il trapianto di fegato e sono stati comparati utilizzando il log-rank test.

Analisi statistica dei risultati : test χ^2 , test esatto di Fisher, test di Mann-Whitney. soglia di significatività: p value <0,05.

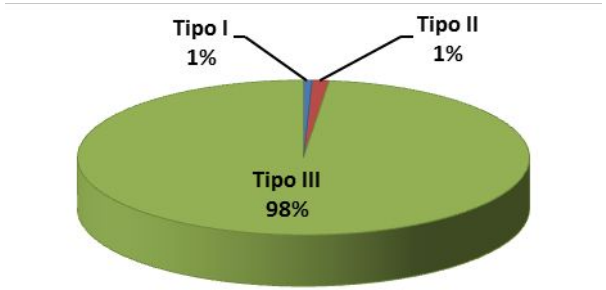
La qualità di vita dei pazienti è stata messa a confronto con i punteggi di controllo su popolazione sana, tratti dallo studio di validazione italiana del WHOQOL Breve

RISULTATI: Dati demografici

1975-1996:
174 bambini affetti da AVB

91 maschi (52%) e 83 femmine (48%)

170 pz con forma di tipo III, 2 di tipo I e 2 di tipo II

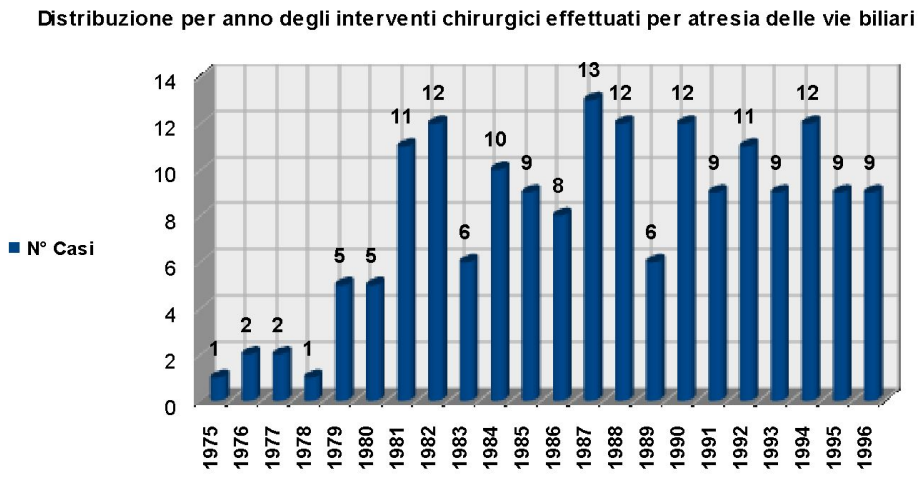


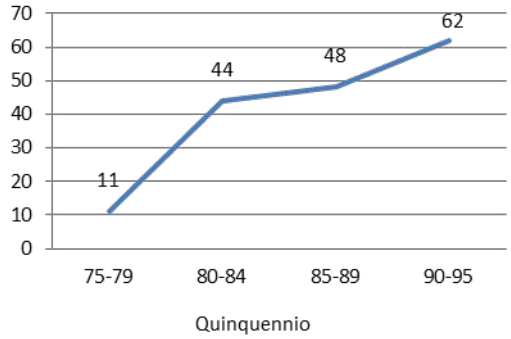
	numero	%
Totale BASM sindrome	3	1,8
Malrotazione	1	0,6
Intestino corto	1	0,6
Totale	5	3
Nessuna malformazione	160	97
Totale campione	165	

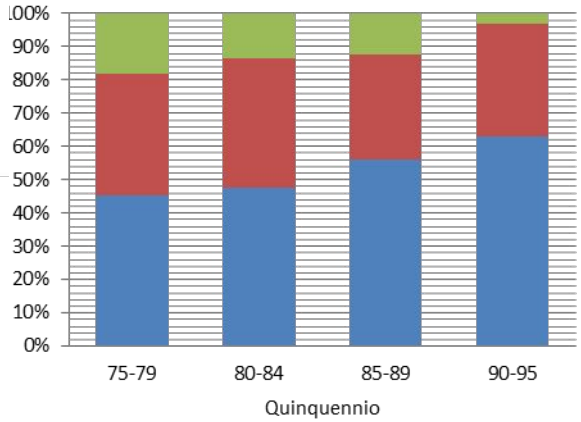
	Num.
Polisplenia	1
Polisplenia+situs inversus+ ipoplasia vena porta	1
Polisplenia + vena porta preduodenale+ fegato mediano	1

RISULTATI: Dati demografici

Caseload:
9 pz/anno







Età all'intervento chirurgico:
60 giorni
(range 26-154 giorni)

RISULTATI: L'intervento chirurgico

	Tipo di Procedura	Numero di pazienti	Reintervento
PE (93,1 %)	Kasai I	76 (43,2%)	
	Kasai II	71 (40,8%)	
	Suruga II	15 (8,6%)	12
PC (5,7%)	Portocolecistostomia	10 (5,7%)	4
ALTRO (1,1%)	Portodigiunostomia con interposizione di appendice	1 (0,5%)	
	Colecistodigiunostomia su ansa a Y	1 (0,6%)	

Portoenterostomia: 162 pz

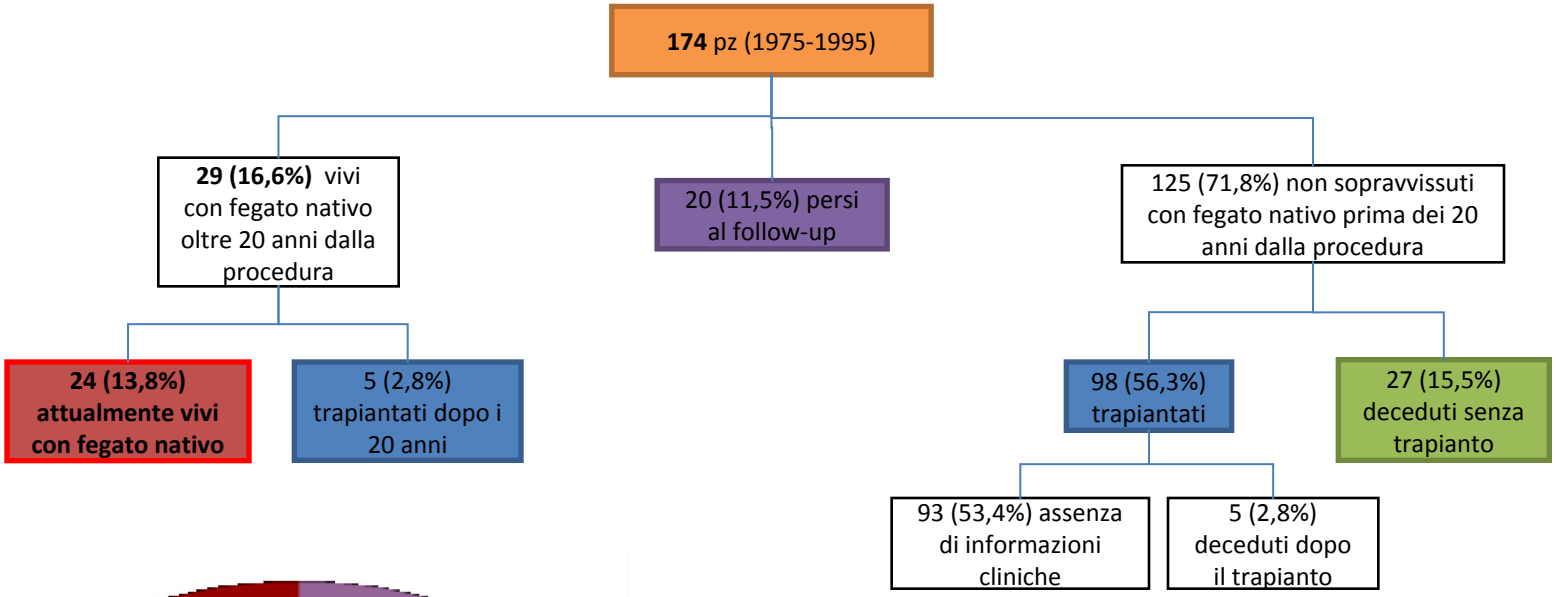
Portocolecistostomia: 10 pz

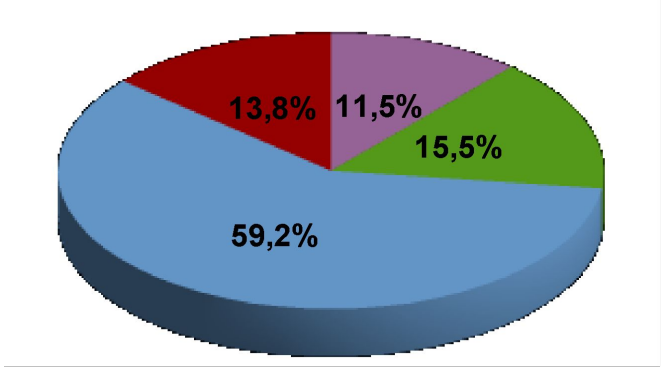
Reintervento: 16 pz intervallo tra gli interventi chirurgici di 72 giorni

(range 12 giorni – 2 anni)

Kasai I

RISULTATI: Outcome

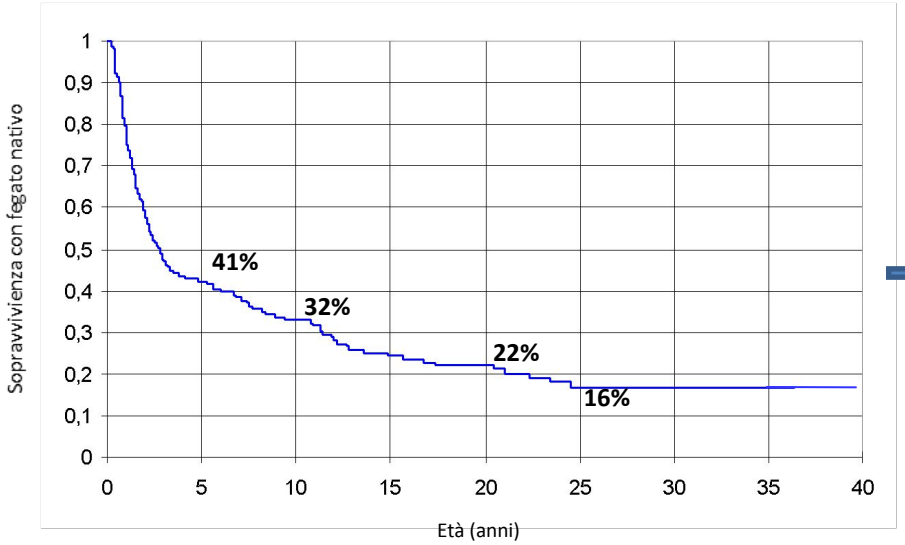




Pazienti	Durata follow-up (mediana)	min	max
Attualmente vivi con fegato nativo	26 anni	20 anni	39 anni
Trapiantati	2 anni	21 giorni	24 anni
Deceduti	8 mesi	16 giorni	11 anni
Persi al follow-up	1,5 anni	24 giorni	16 anni

RISULTATI: Tassi di sopravvivenza

Tassi di sopravvivenza globale con fegato nativo a 5, 10 e 20 anni:

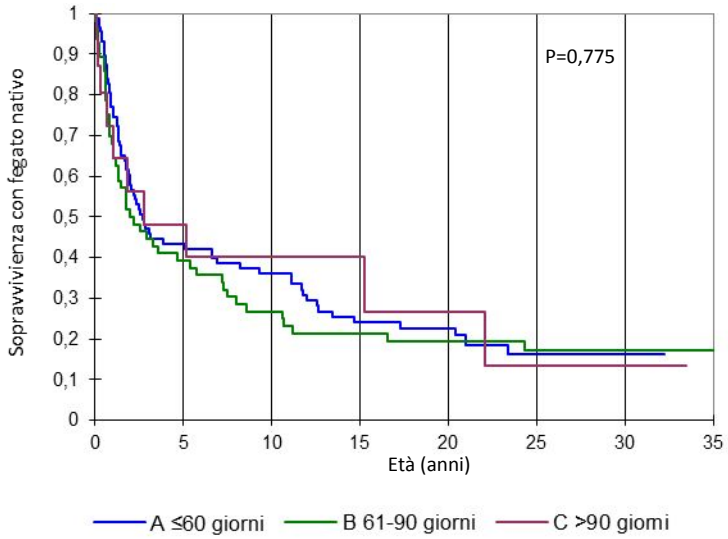


	Period of surgery	5-y survival, %	10-y survival, %	20-y survival, %
UK	1980–1989	50	41	
France	1968–1983		32	23
US and Canada	1976–1989	48	30	
Taiwan	1978–2000	34.7	30.5	
Tokyo	1968–1987		13	
Nagoya	1969–1976			15.4
Sendai	1975–1980	60	60	48
Japan	1989	62	52.8	
Yokohama	1970–1986	63	54	44

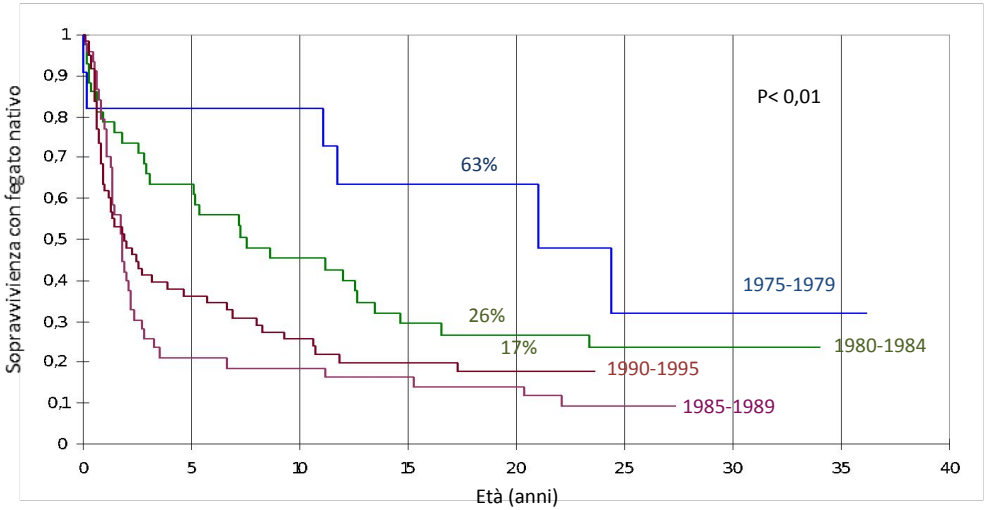
dopo i 25 anni : 16%

RISULTATI: Tassi di sopravvivenza

Tassi di sopravvivenza e età all'intervento:

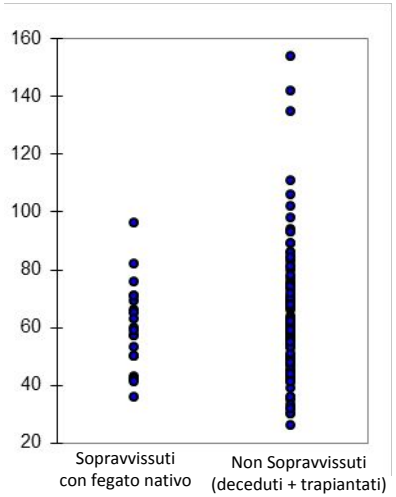


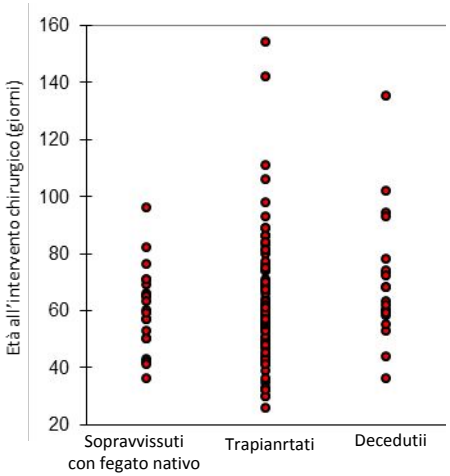
Tassi di sopravvivenza ed epoca dell'intervento:



RISULTATI: Fattori prognostici

Età all'intervento chirurgico:





Differenze <u>non significative</u> nella distribuzione dell'età all'intervento tra i diversi gruppi

RISULTATI: Fattori prognostici

Colangiti: 53 pazienti (32%) hanno sofferto di episodi di colangite:

7 pazienti (4,2 %) sopravvissuti con il proprio fegato nativo per più di 20 anni

41 pazienti (24,8%) appartengono al gruppo dei non sopravvissuti (trapiantati +deceduti)

8 pazienti persi al follow-up

L'analisi delle tabelle di contingenza non ha rilevato differenze statisticamente significative in termini di incidenza nei gruppi sopra citati (p=0,622).

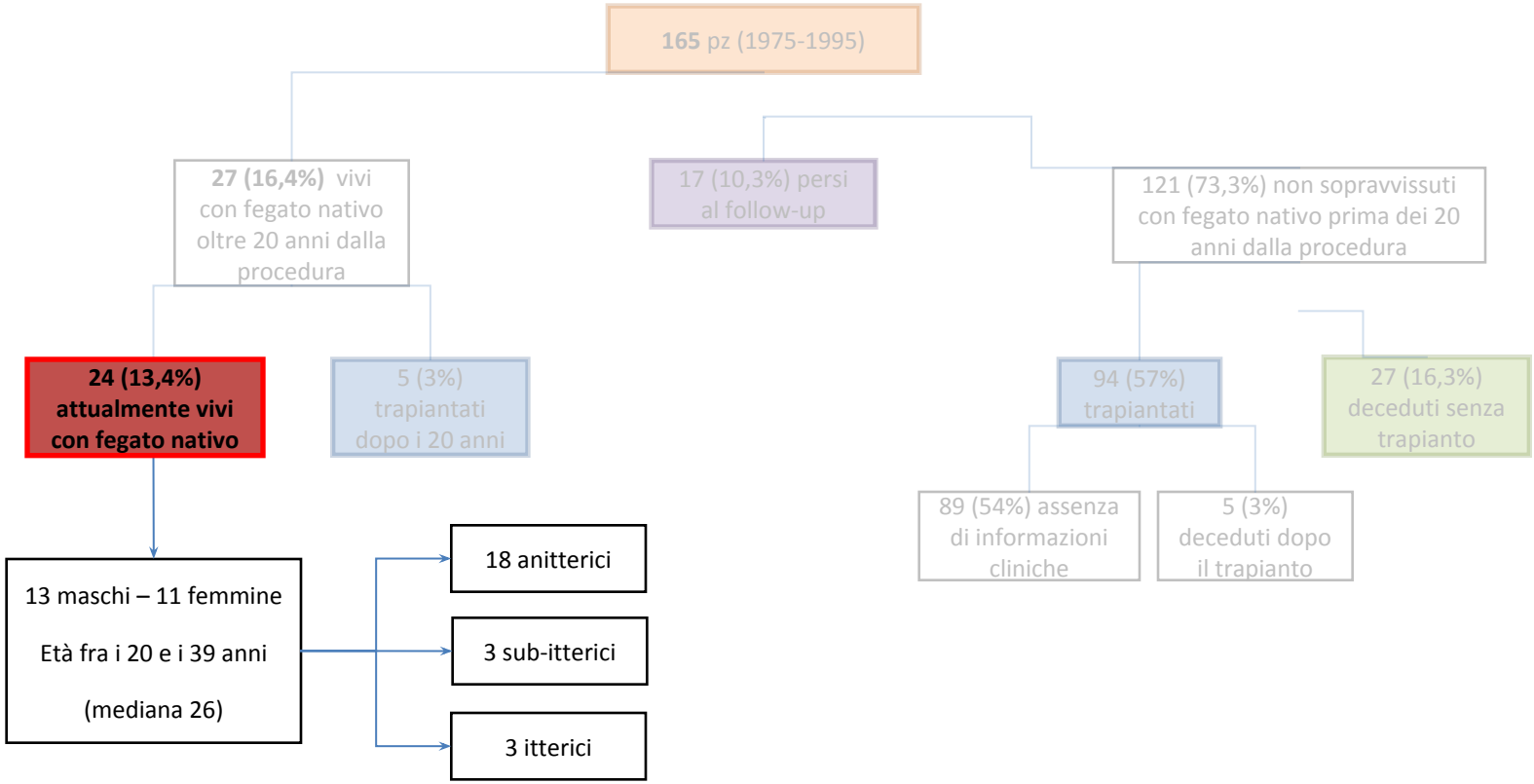
Tipo di intervento chirurgico: Nessun paziente sottoposto a portoenteroanastomosi con tecnica di Suruga II, portocolecistostomia, portodigiunostomia con interposizione di appendice o colecistodigiunostomia su ansa a Y è sopravvissuto in età adulta con fegato nativo.

Nessuno dei 16 pazienti sottoposti a reintervento è sopravvissuto nell'età adulta con fegato nativo.

Tipo di atresia e varianti sindromiche: Tutti i pazienti sopravvissuti con fegato nativo presentavano una forma di AVB di tipo III.

Uno solo dei 3 pazienti con atresia delle vie biliari sindromica è attualmente vivo con fegato nativo.

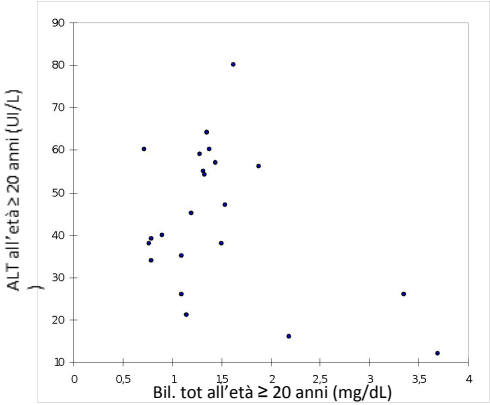
RISULTATI: Status clinico



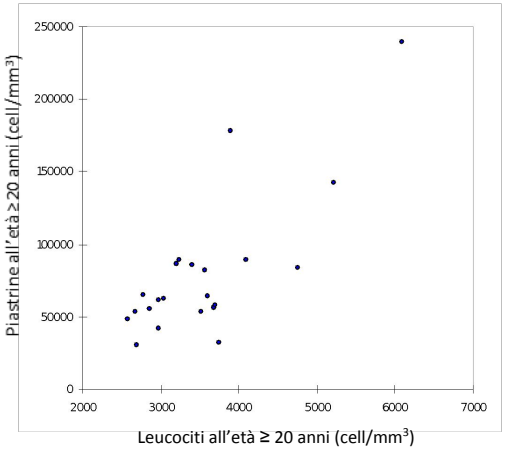
RISULTATI: Status clinico

All'ultimo follow-up:

- livelli sierici di bilirubina totale nella norma in 18 pazienti (75%)
- valori normali di transaminasi in 20 pazienti (83%).



- segni laboratoristici di ipersplenismo in 19 pazienti (86%)



RISULTATI: Status clinico

XXIII CONGRESSO NAZIONALE SIGENP

- 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.
- 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.

RISULTATI: Parametri biometrici, formazione e lavoro

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

Percorso formativo, n 24	
Media inferiore	1 (4,1%)
Formazione professionale	3 (12,5%)
Media superiore	16 (66,7%)
Laurea	4 (16,7%)
Attività lavorativa	
Occupati	16 (66,7%)
Disoccupati	2 (8,3%)
Studenti	6 (25%)

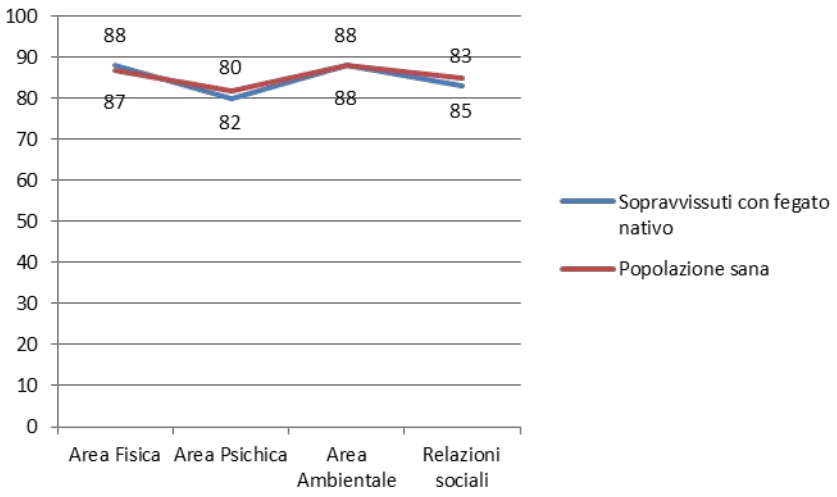
= POPOLAZIONE ITALIANA NON AVB

XXIII CONGRESSO NAZIONALE SIGENP

RISULTATI: Qualità di vita

11 pazienti (50%) su 22 hanno risposto al questionario WHOQOL breve

	Pz 1	Pz 2	Pz 3	Pz 4	Pz 5	Pz 6	Pz 7	Pz 8
Area Fisica	100	94	94	50	88	94	94	88
Area Psichica	94	75	81	44	94	88	81	81
Area Ambientale	100	100	94	56	94	94	88	81
Relazioni Sociali	94	69	88	56	94	88	88	88



RISULTATI: Status clinico

Due pazienti di sesso maschile hanno generato un totale di 3 figli

9 pazienti di sesso femminile: 8 hanno avuto il menarca tra gli 11 e i 16 anni
1 soffre di amenorrea.

2 pazienti (15%) hanno dato alla luce dei figli

1 attualmente anitterica	1 anitterica all'età di 23 anni
concepimento naturale	fecondazione assistita

Parto eutocico

Nessuna complicanza post-partum	Colangiti ricorrenti
	Trapianto epatico a 1 anno dal parto

CONCLUSIONI

XXIII CONGRESSO NAZIONALE SIGENP

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

•Da un punto di vista epidemiologico la nostra casistica riproduce risultati sovrapponibili a quelli riportati nelle **maggiori casistiche mondiali**

•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

•In termini di percentuale di sopravvivenza con fegato nativo, **l'outcome a lungo termine** dei nostri pazienti affetti da AVB e sottoposti a PE **non è del tutto soddisfacente**: ad un follow-up **≥ 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 **tuttavia presentano un buono status clinico** e conducono un **vita normale di qualità eccellente**, **senza limitazioni di tipo fisico, intellettivo, psicologico e sociale.**

CONCLUSIONI

- **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**.

- **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 sembra costituire 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.

CONCLUSIONI

- **L'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.

- 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**

- 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 insulti secondari agli episodi colangitici e agli effetti dell'ipertensione portale.**

GRAZIE