Optymalizacja opieki u dzieci z niedrożnością dróg żółciowych

Optimizing clinical approach in children with biliary atresia

Piotr Czubkowski, Joanna Pawłowska, Jerzy Socha

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka" (IPCZD), Warszawa-Międzylesie

Summary: Biliary atresia is the progressive hepatobiliary disorder leading to cirrhosis in the majority of patients. With all benefits brought with introduction of Kasai procedure, unknown etiology and pathogenesis as well as lack of randomized trials make it difficult to optimize postoperative therapy. Thus, multicenter cooperation seems to be crucial in the future progress in clinical approach.

Słowa kluczowe: niedrożność dróg żółciowych • cholestaza • przeszczep wątroby

Key words: biliary atresia • cholestasis • liver transplantation

Adres do korespondecji: Piotr Czubkowski, IPCZD, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa-Międzylesie, Polska

Niedrożność dróg żółciowych (NDŻ) jest postępującą cholangiopatią rozwijającą się w pierwszych tygodniach po urodzeniu, prowadzącą do marskości wątroby i stanowiącą zarazem główne wskazanie do przeszczepu wątroby u dzieci [1]. Istotą patologii jest proces zapalny prowadzący do włóknienia zewnątrz oraz wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. Mimo, iż etiologia choroby nie jest całkowicie wyjaśniona najprawdopodobniej w wyniku działania pewnego czynnika (np. wirusowego lub toksycznego) zostaje zapoczątkowana destrukcyjna odpowiedź immunologiczna uszkadzająca prawidłowo uformowane drogi żółciowe [2]. Taki mechanizm jest odpowiedzialny za ok. 80% przypadków zaliczanych do typu niemowlęcego NDŻ. W pozostałych 20% współwystępują wady wrodzone (Tabela 1) przemawiające za defektem morfogenezy – typ embrionalny [3]. Podstawą leczenia jest zabieg operacyjny wprowadzony przez Kasai, polegający na usunięciu zwłókniałych dróg żółciowych oraz wszyciu jelitowej pętli Roux-Y do wnęki wątroby (zespolenie wątrobowo-wrotno-jelitowe – zabieg Kasai) [4]. Pacjenci, u których uda się przywrócić odpływ żółci mają szansę na zahamowanie postępu choroby i odroczenie konieczności przeszczepu wątroby, który jest nieunikniony w 70–80% przypadków [5]. Brak rzetelnych badań klinicznych jest przyczyną odmiennych standardów postępowania pooperacyjnego, a czynniki wpływające na powodzenie leczenia są często dyskutowane w piśmiennictwie.

Wiek dziecka w momencie zabiegu Kasai jest jednym z podstawowych determinantów powodzenia, a najlepsze wyniki obserwuje się u dzieci operowanych przed ukończeniem 60 dnia życia [6]. Problem późnego przekazania pacjentów z ośrodków rejonowych dotyczy wielu placówek referencyjnych na całym świecie w tym także IPCZD.

Tabela 1. Najczęstsze wady wrodzone współwystępujące z NDŻ.

Dodatkowe śledziony
Niedokonany zwrot jelit
Odwrócenie trzew
Przeddwunastnicza żyła wrotna
Wada serca
Brak żyły głównej dolnej
Nieprawidłowości tętnicy wątrobowej

Noworodki z przedłużającą się żółtaczką powyżej 2 tygodni, często obserwowane jako „żółtaczka fizjologiczna" bądź „żółtaczka związana z karmieniem piersią" powinny mieć oznaczoną związaną frakcję bilirubiny. Pojawienie się takich objawów jak odbarwione stolce, ciemne zabarwienie moczu czy powiększenie wątroby wymagają pilnej diagnostyki różnicowej cholestazy niemowlęcej (Tabela 2), jednak na obecnym etapie nie ma badania w 100% potwierdzającego rozpoznanie przed zabiegiem operacyjnym. W niektórych krajach jako badanie przesiewowe mające na celu szybsze rozpoczęcie diagnostyki, wprowadzono obowiązkową ocenę zabarwienia stolca w pierwszym miesiącu po urodzeniu [7,8].

Tabela 2. Diagnostyka różnicowa cholestazy niemowlęcej.

Przyczyny zewnątrzwątrobowe	Przyczyny wewnątrzwątrobowe
Niedrożność dróg żółciowych* Noworodkowe stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC)* Torbiel dróg żółciowych Kamica żółciowa Spontaniczna perforacja przewodu wątrobowego wspólnego Zwężenia przewodów żółciowych	**Choroby idiopatyczne** – noworodkowe zapalenie wątroby, przemijająca cholestaza wewnątrzwątrobowa **Zakażenia** – wirusowe (TORCH), bakteryjne **Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa typ 1,2,3** **Zaburzenia metaboliczne** – galaktozemia, tyrozynemia, fruktozemia, niedobór alfa1 antytrypsyny, mukowiscydoza, niedoczynnność przysadki, defekt syntezy kwasów żółciowych, choroby łańcucha oddechowego **Choroby spichrzeniowe** – hemochomatoza noworodkowa, choroba Niemann-Pick typ C, choroba Gaucher, choroba Wolmana **Zespoły genetyczne** – zespół Alagille'a, zespół Aagenesa, zespół Zellwegera **Uszkodzenie toksyczne** – endotoksemia, żywienie pozajelitowe, antybiotyki, inne leki **Inne** – wrodzone włóknienie wątroby, zespół Caroliego, zespół zagęszczonej żółci, histiocytoza X

* Proces chorobowy dotyczy również dróg wewnątrzwątrobowych.

Doświadczenie zespołu operującego uważane jest za istotny czynnik wpływający na wyniki zabiegu. Na podstawie prospektywnego badania oceniającego leczenie 91 niemowląt z NDŻ w 15 ośrodkach Wielkiej Brytanii i Irlandii w latach 1993–1995 stwierdzono zdecydowanie lepsze wyniki w ośrodkach wykonujących więcej niż 5 zabiegów rocznie [9]. Na tej podstawie ograniczono wykonywanie zabiegu Kasai do 3 ośrodków mających również możliwość wykonania przeszczepu wątroby. Chardot i wsp. [10] analizując 440 przypadków operowanych we Francji stwierdził istotną poprawę przeżycia bez przeszczepu wątroby jak i przeżycia całkowitego u dzieci operowanych w ośrodkach wykonujących ponad 20 zabiegów rocznie, gdzie stwierdzono 10-letnie przeżycie bez przeszczepu wątroby w 36,4±3,9%. Dla porównania ośrodki wykonujące 2–5 i poniżej 2 zabiegów rocznie osiągnęły odpowiednio 20,9±6,2% i 18,0±3,5%.

Kolejną grupą czynników mających wpływ na wyniki leczenia jest sposób postępowania pooperacyjnego. Odmienne schematy leczenia między ośrodkami wynikają przede wszystkim z braku randomizowanych, kontrolowanych badań z odpowiednio długą obserwacją.

Zastosowanie dożylnej antybiotykoterapii okołooperacyjnej jest powszechne i najczęściej utrzymywane przez 3–5 dni po zabiegu. Zdecydowanie agresywniej postępują ośrodki japońskie wydłużając leczenie nawet do 2–3 miesięcy. Profilaktyka wstępującego zapalenia dróg żółciowych (WZDŻ) z zastosowaniem doustnych antybiotyków nie ma jednolitego schematu zarówno co do doboru grupy antybiotyku jak i czasu stosowania. W IPCZD wszystkie dzieci standardowo otrzymują 6 miesięczną profilaktykę z ewentualną kontynuacją do roku w zależności od przebiegu klinicznego.

Najczęściej przewlekle stosowanym preparatem jest trimetoprim-sulfametoksazol, który w pierwszym miesiącu stosowany jest naprzemiennie z cefalosporynami II generacji oraz penicylinami.

Dzieci z prawidłowym odpływem żółci są szczególnie narażone na WZDŻ, które należy podejrzewać zawsze przy objawach gorączki, nasilenia żółtaczki, spadku pigmentacji stolców, nagłym pojawieniu się świądu, bólów w prawym nadbrzuszu czy też pogorszenia laboratoryjnych wykładników cholestazy. W leczeniu empirycznym stosuje się antybiotyki o szerokim spektrum działania najczęściej z grupy cefalosporyn III generacji, aminoglikozydów oraz modyfikowanych penicylin. W razie braku poprawy niektóre ośrodki stosują pulsy metylprednisolonu z 2–4 tygodniową kontynuacją doustną prednisonem (2) oraz w przypadku zwężenia w miejscu zespolenia chirurgiczną rewizję wnęki wątroby [11].

Zdania odnośnie zastosowania sterydów są podzielone. Z uwagi na rolę reakcji immunologicznych w patogenezie NDŻ sterydy wydają się mieć duży potencjał terapeutyczny. Hamowanie migracji komórek procesu zapalnego czy produkcji cytokin (TNFα, IL-1) to tylko niektóre z działań mogących mieć wpływ na postęp choroby. Wiele ośrodków stosuje różne schematy bezpośrednio po zabiegu operacyjnym, choć ich skuteczność nie została jak dotąd potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych. Wyniki kilku prac bez grup kontrolnych sugerują lepszy odpływ żółci oraz przeżycie pacjentów po zastosowaniu sterydów [12]. W ostatecznej decyzji co do zastosowania sterydoterapii być może pomogą wyniki aktualnie prowadzonego w USA wieloośrodkowego kontrolowanego badania z randomizacją oraz podwójnie ślepą próbą w ramach projektu BARC – *Biliary Atresia Research Consortium* [13].

Zastosowanie kwasu ursodesoksycholowego (UDCA) po operacji jest powszechne choć skuteczność leczenia również nie została jak dotąd potwierdzona u dzieci w kontolowanych badaniach. Korzyści obserwowane u pacjentów dorosłych z cholestazą [14], działanie żółciopędne oraz cytoprotekcyjne przemawiają za stosowaniem UDCA, choć istnieją obawy czy u dzieci bez odpływu żółci po zabiegu retencja kwasu ursodesoksycholowego w wątrobie nie jest toksyczna.

Niedożywienie i niedobory witaminowe to typowe problemy pacjentów z przewlekłą cholestazą. Dzieci z NDŻ są szczególnie narażone na deficyty żywieniowe, które mogą występować już przed zabiegiem Kasai [15]. Podstawowe znaczenie ma

odpowiednia modyfikacja diety ze zwiększeniem kaloryczności, podażą średniołańcuchowych triglicerydów (MCT) oraz suplementacją witaminową. U niemowląt, u których nie uzyskano odpływu żółci po zabiegu konieczne jest intensywne żywieniowe przygotowanie do LTx niejednokrotnie z zastosowaniem ciągłych metod żywienia nocnego, a nawet częściowego żywienia pozajelitowego.

Rozwój nadciśnienia wrotnego ma związek z postępującym charakterem choroby i jest poważnym powikłaniem szczególnie w grupie pacjentów żyjących bez konieczności LTx powyżej 2 roku życia. Klinicznie najczęściej stwierdza się narastające powiększenie śledziony z wtórnym hypersplenizmem, wodobrzusze, zwolnienie przepływu wrotnego w USG. U około 75% pacjentów w ciągu 2 do 3 lat po zabiegu Kasai stwierdza się endoskopowo żylaki przełyku, choć tylko u połowy z nich dochodzi do krwawienia z przewodu pokarmowego [16,17]. Najczęstszą lokalizacją żylaków jest przełyk, żołądek oraz pętla Roux. Podstawą leczenia jest endoskopowa obliteracja – EVL oraz skleroterapia. Profilaktyczne zastosowanie propranololu, blokera receptorów beta, nie ma potwierdzenia skuteczności w randomizowanych badaniach klinicznych u dzieci chociaż, Liu i wsp. potwierdzili skuteczność leku w zapobieganiu krwotokom z żylaków przełyku u dorosłych z marskością wątroby [18]. Wskazania do zastosowania przezszyjnych shuntów wrotno-systemowych (TIPS) oraz chirurgicznych zespoleń wrotno-systemowych zostały w znacznej mierze ograniczone przez powszechne wprowadzenie do leczenia przeszczepu wątroby.

Zespół wątrobowo-płucny jest najczęściej konsekwencją spontanicznie tworzących się przecieków wrotno-systmowych, prawdopodobnie związanych z uwolnieniem wazoaktywnych czynników jelitowych krążenia krezkowego, które omijają inaktywację wątrobową. Klinicznie stwierdza się sinicę, duszność wysiłkową, hypoksję oraz palce pałeczkowate. Rozpoznanie potwierdza scyntygafia płuc w kierunku wewnątrzpłucnych przecieków naczyniowych [19].

Szczególną grupę tworzą pacjenci przeżywający z własną wątrobą powyżej 10–15 lat. W większości przypadków mamy tu do czynienia ze stabilną niewydolnością wątroby, a głównym problemem są omówione wcześniej powikłania nadciśnienia wrotnego. Opisywane przypadki raka wątrobowokomórkowego, wątrobiaka zarodkowego oraz pierwotnego raka dróg żółciowych zobowiązują do regularnych obserwacji pod kątem rozrostu nowotworowego [20,21]. „Życiowe" podejście do nastolatków oraz odpowiednie przygotowanie przekazania do ośrodka dla dorosłych wydaje się być podstawą wypracowania dobrej współpracy z tej grupie pacjentów.

Należy zwrócić uwagę na szczególną rolę psychologa w wielozespołowej opiece nad pacjentem z NDŻ, którego udział jest niezbędny praktycznie od momentu wysunięcia podejrzenia NDŻ. Obciążenie jakie niesie ze sobą rozpoznanie choroby i jej konsekwencje jest często załamujące dla rodziny, która wymaga wsparcia i przygotowania do ewentualnej transplantacji wątroby.

Wprowadzenie leczenia przeszczepowego do rutynowego postępowania w NDŻ oraz rozwój dawstwa rodzinnego odmienił całkowicie rokowanie u dzieci z NDŻ. Do końca 2006 roku w IPCZD przeprowadzono 101 rodzinnych przeszczepów wątroby z czego w 63% wskazaniem była NDŻ.

W najbliższych latach podstawą optymalizacji opieki nad pacjentami z NDŻ będzie opracowanie standardów postępowania przed i pooperacyjnego w oparciu o rzetelne badania kliniczne oraz lepsze zrozumienie mechanizmów patogenetycznych. Wdrożenie nowych metod diagnostycznych oraz systemu badań przesiewowych dostępnych w podstawowej opiece zdrowotnej, pozwoli na szybsze postawienie rozpoznania i kwalifikację do zabiegu operacyjnego dając tym samym większe szanse na powodzenie. Z uwagi na rzadkość choroby, którą szacuje się na ok. 1:18000 urodzeń, podstawowe znaczenie ma prowadzenie badań klinicznych w ramach wieloośrodkowych rejestrów. W 2001 powstał europejski rejestr EBAR – *European Biliary Atresia Registry*, w którym autorzy artykułu od początku biorą czynny udział [22].

Dodatkowym czynnikiem warunkującym jest oczywiście stały postęp transplantologii, szczególnie u dzieci najmłodszych oraz propagowanie transplantacji narządów w społeczeństwie.

Piśmiennictwo:

1. Pawłowska J: Dziecko z niedrożnością dróg żółciowych u progu XXI wieku. Ped Pol, 2000; 75(2): 99–102
2. Sokol RJ, Mack C, Narkiewicz MR i wsp: Pathogenesis and Outcome of Biliary Atresia: Currnt Concepts. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2003; 37: 4–21
3. Mack C, Sokol R: Unraveling the pathogenesis and etiology of biliary atresia. Pediatric Research, 2005; 57(5): 87R–94R
4. Kasai M, Suzuki M: A new operative procedure for „incorrectable type" of congenital biliary atresia. Hepatic portoenterostomy. Shujitsu, 1959; 13: 733–39
5. Karrer FM, Price MR, Bensard DD i wsp: Long-term results with the Kasai operation for biliary atresia. Arch Surg, 1996; 131: 493–96
6. Pawłowska J, Socha J, Czubkowski P: Niedrożność dróg żółciowych. Med Sci Rev Hepatologia, 2004; 4: 70–76
7. Mowat AP, Davidson LL, Dick MC: Earlier identification of biliary atresia and hepatobiliary disease: selective screening in the third week of life. Arch Dis Child, 1995; 72: 90–92
8. Chang H, Tu JC, Lee HC i wsp: A mass screening program for biliary atresia by colour card in Tajwan – A pilot study. Hepatology, 2004; 40: 470
9. McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA: The frequency and outcome of biliary atresia In the United Kingom and Ireland. Lancet, 2000; 355: 25–29
10. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N i wsp: Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. Hepatology, 1999; 30(3): 606–11
11. Ohi R, Hanamatsu M, Mochizuki I i wsp: Reoperation of patients with biliary atresia. J Pedaitr Surg, 1985; 20: 256
12. Muraji T, Higashimoto Y: The improved outlook for BA with corticosteroid therapy. J Pediatr Surg, 1997; 32: 1103–7
13. Hoofangle JH: Biliary Atresia Research Consortium (BARC). Hepatology, 2004; 39: 891
14. Poupon RE, Lindor KD, Pares A i wsp: Combined analysis of the effect of treatment with ursodeoxycholic acid on histologic progression in primary biliary cirrhosis. J Hepatol, 2003; 39: 12–16
15. Sokol RJ, Stall C: Anthropometric evaluation of children with chronic liver disease. Am J Clin Nutr, 1990; 52: 203–8
16. Stringer MD, Howard ER, Mowat AP: Endoscopic sclerotherapy in the management of esophageal varices in 61 children with biliary atresia. J Pediatr Surgery, 1989; 24: 438–42
17. Kang N, Davenport M, Driver M i wsp: Hepatic histology and the development of oesophageal varices in biliary atresia. J Pediatr Surg, 1993; 28: 63–66

18. Liu HF, Stanley AJ, Forrest EH i wsp: Primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a randomized controlled trial comparing band ligation. Propranolol and isosorbide mononitrate. Gastroenterology, 2002; 123: 735–44
19. Yonemura T, Yoshibayashi M, Uemoto S i wsp: Intrapulmonary shunting in biliary atresia before and after living-related liver transplantation. Br J Surg, 1999; 86: 1139–43
20. Tatekawa Y, Asonuma K, Uemoto S i wsp: Liver transplantation for biliary atresia associated with malignant hepatic tumors. J Pediatr Surg, 2001; 36: 436–39
21. Kulkarni PB, Beatty E Jr: Cholangiocarcinoma associated with biliary cirrhosis due to congenital biliary atresia. Am J Dis Child, 1977; 131: 442–44
22. Pawłowska J, Jankowska I, Czubkowski P: EBAR – European Biliary Atresia Registry – Polish patients. Exp Clin Hepatol, 2006; 2(2): 77–79