

Naši urednici Ireni v spomin.Irena Krapež¹**Atrezija žolčnih vodov pri novorojenki – prikaz primera*****Biliary Atresia in a Neonate – A Case Report*****IZVLEČEK**

KLJUČNE BESEDE: zlatenica, konjugirana hiperbilirubinemija, atrezija žolčnih vodov, jetrna biopsija, portoenterostomija po Kasai

Zlatenica pri novorojenčkih je pogost pojav, najpogostejša vzroka sta nezrelost jetrnih encimov in zlatenica zaradi materinega mleka. Kadar zlatenica vztraja po drugem tednu življenja in sta pridružena znaka še svetlo blato in temen urin, moramo pomisliti na zastoj žolča, katerega najpogostejši vzrok je atrezija žolčnih vodov, ki jo s kliničnim primerom prikazujemo v tem prispevku. V razpravljanju se osredotočimo na klinično sliko, diferencialno diagnostiko, diagnostiko in zdravljenje in to primerjamo z obravnavo predstavljene bolnice.

ABSTRACT

KEY WORDS: jaundice, conjugated hyperbilirubinemia, biliary atresia, liver biopsy, Kasai procedure

Jaundice in infancy is a common phenomenon. The most common causes are immature liver enzymes and jaundice due to breast milk. When jaundice persists after the second week of life and the associated signs are acholic stools and dark urine, we have to think of cholestasis, the most common cause of which is biliary atresia, which is shown in this paper in a clinical case. In the discussion, we focus on jaundice presentation, differential diagnosis, diagnosis, and treatment and compare these to the treatment of the presented patient.

¹ Irena Krapež, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

UVOD

Atrezija žolčnih vodov (angl. *biliary atresia*, BA) je idiopatska napredujoča bolezen zunajjetrnih žolčnih vodov novorojenčkov, pri kateri se svetlina popolnoma zaraste in privede do zastoja žolča v jetrih. Je najpogostejši vzrok obstruktivne zlatenice v dojenčkovem obdobju. Glavni znaki BA so zlatenica, svetlo blato in temen urin, ki so lahko prisotni od rojstva ali pa se pokažejo v prvih tednih življenja, odvisno od napredovanja bolezni (1).

Incidenca se po svetu razlikuje in je v azijskih državah najvišja, na Tajvanu okrog 1/6.000, na Japonskem 1/9.000, v Kanadi 1/19.000, v Evropi pa 1/18.000. V Sloveniji je incidenca podobna evropski, 1/20.000 živorojenih otrok (1–5).

Etiologija bolezni ni pojasnjena. Hipoteza o nastanku je več: dedne motnje v razvoju žolčevodov in/ali jetrnih žil, virusne okužbe, toksini, zaradi njih kronično vnetje, ki bi lahko bilo pogojeno tudi avtoimunsko (1, 6, 7).

Fenotipsko poznamo več oblik BA, ki imajo različne vzroke. Najpogostejša je izolirana oblika (približno 90%), lahko pa gre hkrati še za cistično tvorbo na skupnem žolčnem vodu ali pa so nepravilnostim žolčevodov pridružene razvojne nepravilnosti vratnice (odsotna ali pomnožena) in drugih organov (srca ali nepravilna lega enega ali več organov), t. i. sindromska oblika BA (6, 8). Davenport in sodelavci opisujejo še citomegalovirus IgM-pozitivno podvrsto BA (9).

PREDSTAVITEV PRIMERA

Na Klinični oddelek za gastroenterologijo, hepatologijo in nutricionistiko Univerzitet-

nega kliničnega centra (UKC) Ljubljana je bila premeščena 62 dni stara novorojenka zaradi dogovorjene diagnostike ob vztrajajoči konjugirani hiperbilirubinemiji. Za uporabo podatkov pri pisanju in objavi prispevka smo pridobili dovoljenje staršev.

Deklica je bila rojena spontano v gestacijski starosti 34 4/7 tednov kot dvojčica B, porodna teža 1.870 g, obseg glave 32 cm, porodna dolžina 43 cm. Vrednosti ocene po Apgarjevi so bile po 1., 5. in 10. minuti 7, 8 in 8. Mama je imela med nosečnostjo gestacijski diabetes, urejen z dieto. Dekličina krvna skupina je bila 0, Rh-pozitivna, Kell-negativna, direktni Coombsov test je bil negativen. Ob rojstvu je v skladu s priporočili preventivno prejela vitamin K v mišico in srebrove kapljice (Targasin®) v oči. Zaradi zlatenice je večkrat potrebovala intermitentno fototerapijo. Iz porodnišnice je bila odpuščena pri starosti 12 dni. Vrednosti bilirubina iz vzorcev krvi, odvzetih v porodnišnici, so prikazane v tabeli 1. C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*, CRP) ni bila povišana, transaminaze niso bile določene.

Bolezni jeter ni imel nihče v družini. Sestra dvojčica je zdrava.

Pri starosti štiri tedne pri prvem pregledu pri pediatru je bila blago zlatenična, na teži je pridobila 240 g. Vrednosti opravljenih laboratorijskih preiskav (celotna krvna slika, ionogram, CRP in acido-bazni status) so bile v mejah normale. Vrednosti bilirubina in transaminaz niso bile določene.

Pri starosti pet tednov je imela pregled pri kardiologu zaradi predhodno ugotov-

Tabela 1. Laboratorijske vrednosti celokupnega in direktnega bilirubina iz vzorcev krvi, odvzetih v porodnišnici ob različnih dnevih.

Opravljen preiskava	Referenčna vrednost	1. dan	5. dan	10. dan
Celokupni bilirubin (μmol/l)	/ ^a	71	274	251
Direktni bilirubin (μmol/l)	do 8	10	28	29

^aReferenčne vrednosti za to starost niso navedene.

ljenega sistolnega šuma. Opazil je blago zlatenico. UZ-izvid srca je prikazal defekt interatrijskega septuma tipa sekundum in odprt Botallov vod.

Pri starosti osem tednov je zbolela z znaki okužbe dihal (potrjen virus parainfluenze tipa 3). Iz dežurne ambulante so jo zaradi zlatenice napatili v regionalno bolnišnico. UZ trebuha je bil normalen, žolčnik so prikazali. Preiskava urina na citomegalovirus je bila negativna. Scintigrafija hepatobiliarnega sistema po petdnevni pripravi s fenobarbitonom ni pokazala izločanja žolča.

Po premestitvi na Pediatrično kliniko v Ljubljani pri starosti devet tednov smo nadaljevali z diagnostiko. UZ-izvid jeter je pokazal atrofičen žolčnik (slika 1), magnetno-rezonančna holangiopankreatografija (angl. *magnetic resonance cholangiopancreatography*, MRCP) pa ni prikazala desnega, levega in skupnega žolčevoda (slika 2, slika 3). Mikrobiološke preiskave na hepatotropne viruse so bile negativne. Nekatere laboratorijske preiskave iz regionalne in ljubljanske bolnišnice so navedene v tabeli 2.

Biopsija jeter pri starosti deset tednov je bila skladna z atrezijo žolčnih vodov, zato

je imela pri starosti 11 tednov na Oddelku otroške kirurgije opravljeno portoenterostomijo po Kasaiu (PK). Po operaciji je poleg protibolečinske terapije po protokolu dobivala antibiotik in ursodeoksiholno kislino, od sedmega dne pa tudi steroide. Prej aholično blato se je po operaciji rumeno-rjavo obarvalo, zlatenica je postopno bledela, bilirubin se je izboljšal (slika 4), jetrne transaminaze in γ -GT pa nekoliko počasneje (slika 5). Nadaljevali smo z dodajanjem lipidotopnih vitaminov. Imela je tudi prehransko obravnavo s poudarkom na dodajanju visokokalorične prehrane z dodatkom olja iz srednjeveržnih maščobnih kislin (angl. *medium-chain triglycerides*, MCT), ki se resorbira neodvisno od izločanja žolča, in z dodatkom lipidotopnih vitaminov (A, D, E, K). Začela je pridobivati telesno težo. Koncentracije celokupnega in direktnega bilirubina po operaciji so prikazane na sliki 4.

Dobre štiri mesece po operaciji je prišlo do prve krvavitve iz varic požiralnika. Krvavitev se je ponovila še pri starosti sedem in devet mesecev. Potrebovala je transfuzije koncentriranih eritrocitov in endoskopsko zaustavljanje krvavitvev (sklerozacijo varic). Za preprečevanje nadaljnjih



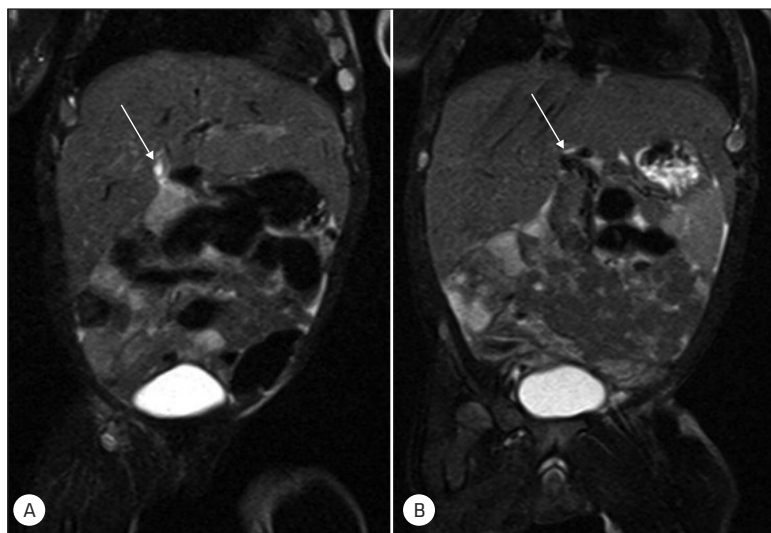
Slika 1. UZ-prikaz jeter in žolčnika. Žolčnik (angl. *gallbladder*, GB) je atrofičen (pikčasta črta).

smo uvedli zaviralec β -adrenergičnih receptorjev (propranolol). Zaradi težko obvladljive krvavitve iz zgornjih prebavil kot posledice portalne hipertenzije je imela pri starosti 13 mesecev opravljeno presaditev levega jetrnega režnja. Po presaditvi je doživela nekaj zapletov:

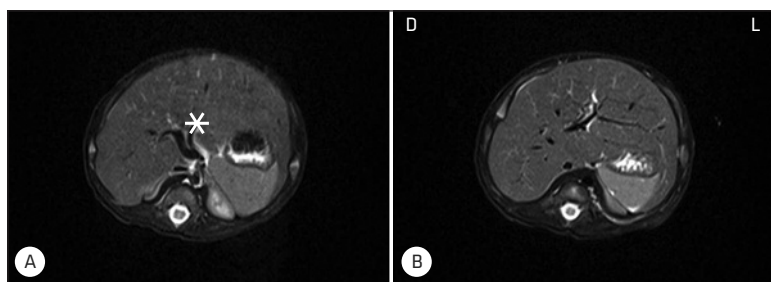
- cerebralni paroksizem, prekinjen z levitiracetamom,
- anafilaktično reakcijo po zdravljenju s cefotaksimom zaradi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije,
- prehodno ledvično insuficienco,

- hipertrofijo levega srčnega prekata (zdravljena s kaptoprilom in propranololom) in
- patološki zlom zaradi osteoporoze, ki je bil zdravljen kirurško ob nadaljevanju zdravljenja osteoporoze.

Bila je podhranjena. Z nutricionistično podporo se je stanje prehranjenosti v enem letu po presaditvi jeter normaliziralo. Zaradi znakov ponovitve holestaze, ki so bili posledica stenozе biliarne anastomoze, je imela le-to uspešno dilatirano 14 mesecev po presaditvi.



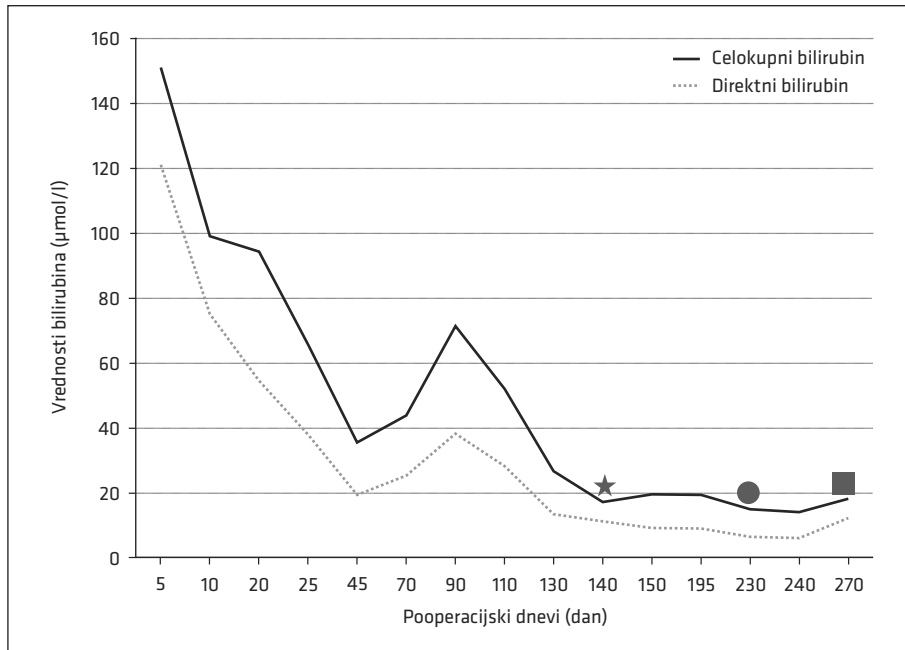
Slika 2. MRI-sliki, frontalni pogled. A – Atrofičen žolčnik, vzdolžno meri 8 mm (bela puščica). B – V hepatoduodenalnem ligamentu ni vidnega skupnega žolčnega voda (bela puščica).



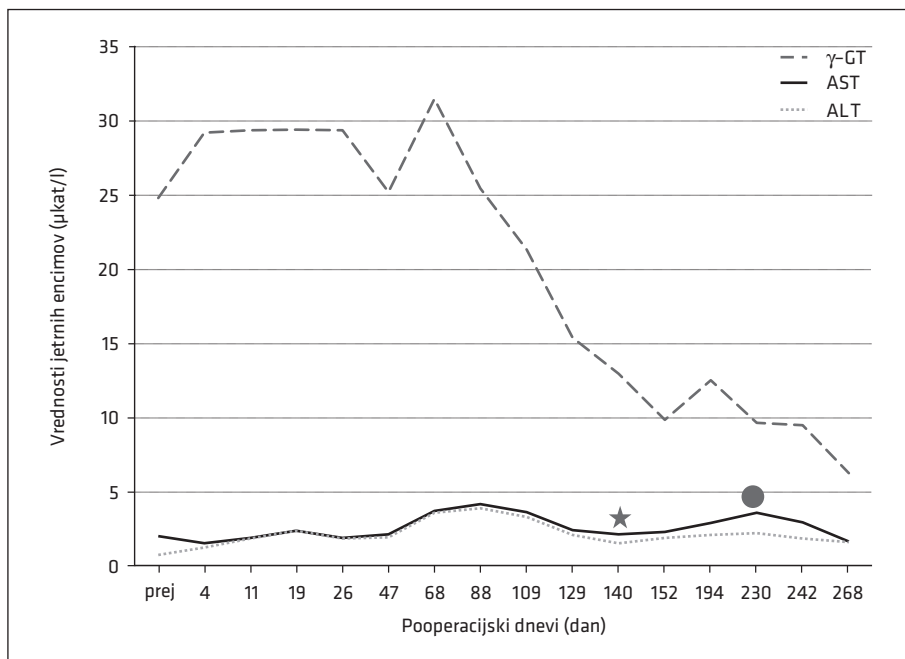
Slika 3. MRI-sliki, prečni prikaz. Desni in levi žolčni vod nista vidna. A – Ni skupnega žolčnega voda v hepatoduodenalnem ligamentu, zraven portalne vene je široka jetrna arterija (zvezda). B – Notranji žolčni vodi, široki 3 mm, so vidni le v levem jetrnem režnju. D – desno, L – levo.

Tabela 2. Nekatere laboratorijske preiskave, opravljene med diagnostično obravnavo deklice v regionalni in ljubljanski bolnišnici. INR – internacionalno normalizirano razmerje, PTČ – parcialni tromboplastinski čas, γ -GT – γ -glutamilttransferaza, AST – aspartatna aminotransferaza, ALT – alanin aminotransferaza, AF – alkalna fosfataza, TSH – tirotropin, T3 – trijodtironin, T4 – tiroksin, TORCH – toksoplazma, ostali okužbeni agensi, rubela, citomegalovirus, herpesvirus, N – normalen, IgG – imunoglobulin G.

Opravljena preiskava	Referenčna vrednost	Izid preiskave po dnevih starosti			
		54 dni	63 dni	65 dni	67 dni
Hemoglobin (g/l)	99-124	-	85	83	83
Hematokrit	0,295-0,371	-	0,258	0,255	0,258
Levkociti ($10^9/l$)	6,0-13,2	-	23,6	21,5	23,5
Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	12-36	-	35,2	-	-
Albumin (g/l)	28-46	-	39	-	40 (31,7)
INR	0,8-1,10	-	0,96	-	0,91
PTČ (s)	10-17	-	17	-	18
Celokupni bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	< 17	113	165,6	156,2	189,2
Direktni bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)	< 5	73	93,2	83,2	95,7
γ -GT ($\mu\text{kat/l}$)	< 1,50 (do 2,45)	5,55	15,34	19,26	24,78
AST ($\mu\text{kat/l}$)	do 1,22	1,25	1,31	1,29	1,96
ALT ($\mu\text{kat/l}$)	do 0,98	0,49	0,41	0,48	0,70
AF ($\mu\text{kat/l}$)	2,03-7,88	8,04	8,99	8,96	10,07
α -amilaza ($\mu\text{kat/l}$)	do 1,67	0,2	-	-	-
Lipaza ($\mu\text{kat/l}$)	do 6,55	1,2	-	-	-
Laktat (mmol/l)	1,1-3,5	9,8	-	-	-
Piruvat ($\mu\text{mol/l}$)	30-80	220	-	-	-
Amonijak (mmol/l)	do 33 (do 100)	43	-	-	46
TSH (mE/l)	0,59-4,23	14,18	3,93	-	-
T3; T4 (pmol/l)	3,79-6,05; 11,3-18,8	5,65; 17,10	3,23; 12,3	-	-
α_1 -antitripsin (g/l)	0,9-2,0	N	1,9	-	-
Serumski kortizol (nmol/l)	116-451	-	-	-	270
Serumske žolčne kisline ($\mu\text{mol/l}$)	0-10	-	102,9	84,7	-
Galaktoza (mmol/l)	do 0,24	0,06	-	-	-
Genetika za cistično fibrozo		negativna			
Serologija TORCH		negativna oz. kaže prehod materinih IgG-protiteles			



Slika 4. Vrednosti celokupnega in direktnega bilirubina v $\mu\text{mol/l}$ po operaciji. Zvezda označuje pojav prvega, krog drugega, kvadrat pa tretjega poslabšanja s hematemezo.



Slika 5. Vrednosti jetrnih encimov v $\mu\text{kat/l}$ po operaciji. Zvezda označuje pojav prvega poslabšanja, krog pa drugega poslabšanja s hematemezo. γ -GT – γ -glutamilttransferaza, AST – aspartat aminotransferaza, ALT – alanin aminotransferaza.

S timsko multidisciplinarno obravnavo in sodelovanjem s transplantacijskim centrom v Bergamu, kjer je bila še nekajkrat obravnavana po presaditvi, smo vse zaplete uspešno zdravili. Deklica prejema imunosupresivno zdravljenje s takrolimusom in ima redne ambulantne kontrole na Pediatrični kliniki v Ljubljani vsake tri mesece. Telesna teža, višina in indeks telesne mase so v normalnem območju. Deklica se normalno razvija.

RAZPRAVA

Pri obravnavani deklici s konjugirano hiperbilirubinemijo smo s pomočjo laboratorijskih in genetskih preiskav z izključitvijo metabolnih vzrokov, UZ trebuha, hepatobiliarne scintigrafije, MRCP in jetrne biopsije postavili diagnozo BA. Izvid MRCP je sicer nakazoval, da so tudi znotrajjetrni žolčni vodi slabše razviti, vendar smo se na podlagi ostalih preiskav in smernic za obravnavo dojenčka s holestazo odločili za eksplorativno laparatomijo, intraoperativno holangiografijo in PK.

Začetna obravnavna in diferencialne diagnoze

Pri deklici so opravili dodatne preiskave zaradi zlatenice pozno, šele pri starosti 54 dni. Po sodobnih smernicah moramo pri vsakem novorojenčku, pri katerem zlatenica vztraja še po dveh, najkasneje po treh tednih življenja, določiti celokupni in direktni bilirubin. Nenormalne vrednosti serumskega konjugiranega bilirubina, ki kažejo na zaporo oz. zastoj žolča, so po novih smernicah vrednosti, višje od 17 $\mu\text{mol/l}$, ne glede na vrednosti celokupnega bilirubina (prej je bila neonatalna holestaza definirana s koncentracijo direktnega bilirubina, večjo od 20 % celokupnega). Hiperbilirubinemija (nekonjugirana) ob dojenju zaradi inhibitorjev v materinem mleku je v tej starosti pogosta in nenevarna, zato je laboratorijska določitev koncentracije celokupnega in direktnega bilirubina redko

opravljena. Povišane vrednosti terjajo takojšnje nadaljnje preiskave, da čim prej odkrijemo vzroke, ki jih lahko zdravimo, kot je BA zunajjetrnih žolčnih vodov (1, 8, 10).

Diferencialna diagnoza v primeru zastoja žolča pri novorojenčkih je široka in jo prikazujemo v tabeli 4.

Diagnostična obravnavna

Med diagnostično obravnavo smo z laboratorijskimi in genetskimi preiskavami izključili nekatere metabolne (galaktozemijo, pomanjkanje α_1 -antitripsina, cistično fibrozo), endokrine (hipotiroidizem) in infekcijske (TORCH (toksoplazma, ostali okužbeni agensi, rdečke, citomegalovirus, herpesvirus), HIV, virusa hepatitisa B in C) vzroke. Zaradi številnih diferencialnodagnostičnih možnosti je potrebna široka diagnostika (1, 8).

Slikovne preiskave

S slikovnimi preiskavami smo želeli ugotoviti morebitne strukturne vzroke. Prvi UZ, opravljen ambulantno v izbrani bolnišnici, ni pokazal nobenih posebnosti, kar je pogosto. Zaradi zapore iztoka žolča pa se je pri deklici kmalu razvila parenhimska okvara jeter, razširjeni žolčni vodi v desnem jetrnem režnju, kasneje sta bila vidna tudi skrčen žolčnik in cista žolčnika. Pred portalno veno je bilo vidno 3 mm široko hiper ehogeno področje, t. i. trikotni znak (angl. *triangular cord sign*). Ta je značilen za BA in predstavlja fibrozno tkivo, ki je ostanek zunajjetrnega voda in se nahaja pred portalno veno (1, 12, 13).

Normalen UZ-izvid sicer ne izključuje nesindromske oblike BA. Drugi značilni znaki, poleg trikotnega znaka, so nenormalen, odsoten ali atrofičen žolčnik (preiskavo se izvaja na tešče – skrčen žolčnik poda sum na BA) in nezmožnost prikaza skupnega žolčnega voda, kar je bilo prisotno tudi v našem primeru. Predlagani so tudi nekateri drugi parametri, npr. premer lastne jetrne arterije, razmerje med lastno jetrno

Tabela 4. Diferencialna diagnoza neonatalne holestaze (8, 11). BA – atrezija žolčnih vodov (angl. *biliary atresia*), TORCH – toksoplazma, ostali okužbeni agensi, rdečke, citomegalovirus, herpesvirus, HHV – humani herpesvirus, VZV – virus noric (angl. *varicella-zoster virus*).

Obstrukcija žolčnih vodov	strukturne nepravilnosti, BA, Alagillov sindrom, cista skupnega žolčnega voda, Carolijeva bolezen, žolčni kamni ali pesek, neonatalni sklerozirajoči holangitis, idiopatski neonatalni velikocelični hepatitis, napredujoča družinska znotrajjetrna holestaza
Napake v metabolizmu, motnje skladiščenja idr.	cistična fibroza, pomanjkanje α_1 -antitripsina, prirojene napake sinteze žolčnih kislin, Gaucherjeva bolezen, Niemann-Pickova bolezen tipa C, Wolmanova bolezen, pomanjkanje lizosomske kisle lipaze, mitohondrijske motnje, neonatalna holestaza zaradi pomanjkanja citrina, peroksisomske motnje, tirozinemija, klasična galaktozemija, prirojene motnje glikozilacije
Endokrine motnje	hipotiroidizem, panhipopituitarizem
Toksični in sekundarni vzroki	jetrna bolezen zaradi parenteralne prehrane, zdravila (npr. nekateri antiepileptiki)
Imunološke motnje	gestacijska aloimunuska jetrna bolezen, neonatalni lupus eritematozus, hemofagocitna limfohistiocitoza
Infekcijski vzroki	sepsa, okužba sečil, TORCH, hepatitis A–E, citomegalovirus, echovirus, adenovirus, coxsackievirus, parvovirus B19, HHV 6–8, VZV, sifilis, leptospiroza
Žilne malformacije	portsistemski obvod, multipli hemangiomi, kongestivna srčna odpoved
Razno	trisomija 21 in 18, artrogripoza, disfunkcija ledvičnih tubulov in holestaza, mikrovilusna inkluzijska bolezen, neonatalna levkemija

arterijo in portalno veno, ter pretok krvi pod kapsulo jeter. Pri obliki BA z malformacijami organov bi z UZ lahko opazili morebitno nepravilno lego organov in odsotnost ali pomnoženost vranice (1, 12). V našem primeru je bil ta del UZ-pregleda normalen.

Scintigrafija jeter z dimetil-iminodiocetno kislino, označeno z radioaktivnim tehnejem⁹⁹ (angl. *hepatobiliary iminodiacetic acid*; *dimethyl-iminodiacetic acid*, HIDA) se po injiciranju v periferno veno izloča z žolčem v dvanajstnik, kar izmerijo s kame-ro gama (14). Zaradi pogosto lažno pozitivnega izvida po sodobnih smernicah izvedba preiskave ni več nujna v diagnostiki BA (1).

Izvid MRCP je bil skladen s predhodnim UZ-izvidom in scintigrafijo. Yong in sodelavci so predlagali odločitveni model na podlagi MRI, kot objektivne slikovne metode za odkrivanje BA pri dojenčkih z zlatenico. Predlagali so tri merila:

- z MRI ugotovljeno debelino periportalne fibroze (> 5,1 mm),

- odsotnost skupnega žolčnega voda in
- nenormalen žolčnik (< 15 mm ali > 15 mm in tubularne oblike ali nenormalna stena žolčnika).

V raziskavi so otroci, ki so imeli odsoten skupni žolčni vod in nenormalen žolčnik, v 100% imeli BA (15). Pri preiskovani deklici sta bili izpolnjeni dve od navedenih meril (odsotnost skupnega žolčnega voda in nenormalen žolčnik, debelina periportalne fibroze pa je znašala manj kot 5,1 mm, in sicer 3–4,5 mm). Na MRI-izvidih je bil očiten povečan premer jetrne arterije, kar je tudi ena izmed značilnih najdb pri BA (1, 13).

Biopsija jeter

Biopsija jeter velja za ključno preiskavo pri diagnostični obravnavi otroka z zastožno zlatenico. Poda zanesljive podatke v primeru zapore žolčevodov, kot jo najdemo pri BA, ob odsotnosti teh najdb pa se tako lahko izognemo nepotrebni operaciji pri bolnikih z znotrajjetrnimi vzroki. Poleg tega nam

poda pomembne podatke v zvezi s prognozo jetrne bolezni – s pomočjo podatkov o stopnji jetrne fibroze lahko napovemo izid PK. Klasične histološke najdbe pri zapori žolča so namnožitev žolčnih vodov, žolčni čepi, portalna in perilobularna fibroza in edem z ohranjeno osnovno jetrno lobularno strukturo. Pri BA lahko vidimo tudi velikocelično preobrazbo jetrnih celic (1, 8). Pri nekaterih boleznih je histološki izvid lahko podoben/enak kot pri BA, to so holestaza, povezana s parenteralno prehrano, cistična fibroza in pomanjkanje α_1 -antitripsina, ki pa smo jih v našem primeru izključili s pomočjo drugih preiskav. Deklica je bila namreč normalno hranjena, cistično fibrozo smo izključili z genetsko preiskavo, raven α_1 -antitripsina pa je bila normalna (z izoelektričnim fokusiranjem smo preverili tudi fenotip, ki je bil normalen). V našem primeru se je histološki izvid skladal z merili za zaporo žolča in potrdil sum na BA. Pomanjkljivost histološke preiskave jetrnega tkiva je dejstvo, da so zgodnje histološke spremembe lahko zelo nespecifične in bi nam lahko prezgodnji odvzem tkiva dal lažno negativen izvid. V našem primeru biopsija ni bila izvedena prezgodaj, saj so bile spremembe jasno izražene. Slabost preiskave so možni zapleti, kot je npr. krvavitev, ki pa niso pogosti. V eni izmed raziskav navajajo zaplete po biopsiji jeter pri 1,7% preiskovanih otrok (16).

Zdravljenje

Namen PK je ponovna vzpostavitev pretoka žolča, s čimer se upočasni (ali ustavi) napredovanje bolezni, ki sicer privede do nepovratne biliarne ciroze z zapleti. Po potrditvi najverjetnejše diagnoze, BA, je imela deklica pri starosti 81 dni opravljeno PK. To je sicer nekoliko nad povprečjem v Sloveniji, ki znaša 70 dni (3). V Evropi se povprečna starost ob PK giblje v območju 59–66 dni, v Kanadi je 55 dni (4, 10, 11). Višja starost ob operaciji je bila lahko tudi na račun dejstva, da je bila deklica nedonoše-

na, zaradi česar so zlatenico sprva pripisovali nezrelosti jeter, kar je podaljšalo čas do prave diagnoze. V več raziskavah so pokazali, da zgodnejša diagnoza in PK, najkasneje pri starosti tri mesece, napoveduje boljši izid zdravljenja, ki ga merimo s padcem in normalizacijo ravni bilirubina v krvi, preživetjem nativnih jeter in celokupnim preživetjem (preživetje po PK in/ali presaditvi jeter) (1, 12).

Zapleti po operaciji so ponavljajoči se holangitisi, razvoj portalne fibroze in ciroze, kar vodi v portalno hipertenzijo z nastankom varic predvsem požiralnika in želodca, ki lahko zakrvavijo, in drugih zapletov ciroze jeter. Pogostejši med njimi so ascites, okužbe in hepatična encefalopatija (12). Pri opisani bolnici se je koncentracija bilirubina pomembno znižala, žal pa je nekaj mesecev po operaciji zakrvavela iz varic požiralnika, kar se je večkrat ponovilo, zato je potrebovala presaditev jeter (17).

Pooperativno zdravljenje BA z nekaterimi zdravili oz. dodatki je dokazano učinkovito, z drugimi pa učinek ni jasno dokazan, vendar se uporabljajo zaradi domnevnega učinka in dokazov posameznih (manjših) raziskav. Posledično se protokoli pooperativnega zdravljenja razlikujejo med seboj (8). Naša bolnica je po pooperativnem protokolu pri BA prejela: antibiotično zaščito (trimetoprim/sulfametoksazol), glukokortikoide v padajočih odmerkih, ursodeoksiholno kislino, lipidotopne vitamine (A, D, E, K) in dodatek specializirane mlečne formule.

Zaradi neposredne povezave črevesja z znotrajjetrnimi žolčnimi vodi po operativnem posegu je ascendentni holangitis pogost zaplet. Zaradi tega veliko pooperativnih protokolov vključuje antibiotično profilakso. Trajanje je različno, od enega meseca do enega leta, raziskave, ki bi dala enoznačni odgovor glede učinkovitosti, trajanja in vrste antibiotične profilakse, pa ni (18). V randomizirani raziskavi Ling-Nan Bu s sodelavci se je profilaktična uporaba

antibiotikov neomicina ali kombinacije trimetoprim/sulfametoksazol pokazala za enako učinkovito v primerjavi z zgodovinsko kohorto brez antibiotične profilakse (19). Trenutno priporočilo je antibiotična profilaksa 6–12 mesecev po PK (20).

Nejasna je tudi vloga pooperativnega prehodnega zdravljenja s kortikosteroidi za zmanjšanje fibroze ob celjenju in s tem izboljšanja izida PK. Cochranova analiza ni pokazala pomembnih razlik v smrtnosti, stranskih učinkih, vplivu na padec bilirubinov ali potrebi po presaditvi jeter (21). Trenutno je odločitev o nekajtedenskem pooperativnem zdravljenju odvisna od posameznega centra, v našem jo za zdaj predpisujemo.

Ursodeoksiholna kislina izboljša iztok žolča iz jeter in zaščiti jetrne celice in epitelne celice žolčevodov pred toksičnim učinkom endogenih lipidotopnih žolčnih kislin. Willot s sodelavci je dokazala učinkovitost dolgotrajne uporabe ursodeoksiholne kisline pri bolnikih po PK (22).

Za dober izid zdravljenja je potrebna tudi ustrezna prehranjenost. Pred PK, po njej in tudi po presaditvi jeter obravnavamo paciente skupaj z dietetikom, ki izračuna najprimernejši vnos hranil in priporoči visokokalorične, visokoproteinske dodatke in lipidotopne vitamine v višjih odmerkih. Zaradi boljšega vsrkavanja pri holestazi, dodajamo v prehrano olje iz MCT. Kadar peroralno hranjenje ne zadostuje, je potrebno dohranjevanje po nazogastrični sondi (23, 24). Naša bolnica je prejela dodatke in prilagojeno sestavo maščob, ob rednih kontrolah smo preverjali vrednosti vitaminov in pridobivanje na telesni teži. Kljub temu je kmalu po presaditvi jeter prišlo do patološkega zloma zaradi osteoporoze. Potrebno je bilo zdravljenje z bifosfonatom. Kasneje so se telesna teža, višina in kostna gostota normalizirali.

Po odpustu iz bolnišnice je potrebno odlično sodelovanje med zdravstvenimi timi

z vseh ravni zdravstva, izbranim pediatrom, ki sledi otrokovemu telesnemu in duševnemu razvoju, izvaja vse preventivne ukrepe (npr. cepljenja) ter oceni, katere pridružene bolezni obravnava ambulantno (npr. blažje okužbe, ki ne potrebujejo bolnišničnega zdravljenja) in kdaj je treba napotiti otroka na sekundarno (npr. parenteralno zdravljenje dehidracije, parenteralno antibiotično zdravljenje) ali terciarno raven (npr. zaradi pojava portalne hipertenzije, pogostih holangitisov, potrebe po presaditvi jeter). Za ustrezno obravnavo pacienta je ključna dobra in učinkovita komunikacija znotraj timov in med njimi, za kar je zaradi primerne velikosti in povezanosti pediatričnih timov v Sloveniji odlično poskrbljeno.

Prognoza

Pred uvedbo PK so otroci umirali v prvih dveh letih življenja. Z uvedbo zdravljenja BA s PK v 70. letih in uvedbo transplantacije jeter pri otrocih v 80. letih prejšnjega stoletja potrebuje približno polovica bolnikov presaditev jeter pri starosti dve leti, ena tretjina s svojimi jetri dočaka starost deset let, približno četrtina pa z njimi dočaka odraščanje življenje (25).

Dejavniki, ki vplivajo na preživetje, so spremenljivi in nespremenljivi. Nespremenljivi dejavniki so anatomija oz. tip BA, stopnja fibroze jeter ob času operacije, portalni tlak ob času operacije in pridružene anomalije oz. sindromska oblika BA, ki napoveduje slabšo prognozo. Spremenljivi dejavniki so izkušnost medicinskega centra in obravnava bolnikov z BA, starost ob operaciji ter dostopnost zdravljenja s presaditvijo jeter (12).

Centralizacija izvajanja PK v treh centrih se je zaradi pridobivanja izkušenj kirurške ekipe izkazala za uspešno v Veliki Britaniji (26). V Sloveniji izvajajo to vrsto operacije samo na Oddelku za otroško kirurgijo UKC Ljubljana.

ZAKLJUČEK

Najpogostejši vzrok holestaze v prvih mesecih življenja je BA. Z zgodnjo prepoznavo in ustrezno diagnostiko izboljšamo izid zdravljenja, saj z uspešnim kirurškim zdravljenjem, PK, omogočimo iztok žolča iz jeter in odložimo potrebo po presaditvi jeter zaradi napredovanja biliarne ciroze ali presaditev celo preprečimo. Zgodnja prepoznavna predstavlja izziv za zdravstvene delavce na primarni ravni, saj je treba redke otroke s holestatsko zlatenico (konjugirana hiperbilirubinemija) ločiti od tistih z večinoma nenevarno zlatenico ob dojenju (nekonjugirana hiperbilirubinemija). Prepoznavo izboljšamo s podatkom o barvi blata (aholično, svetlo blato kaže na holestazo) in določitev celokupnega in direktnega bilirubina pri starosti dva ali najkasneje tri tedne pri novorojenčkih, ki imajo v tej starosti še zlatenico.

POJASNILO IN ZAHVALA

Članek je nastal v sklopu izbimega predmeta Subspecialna in raziskovalna pediatrija pod neposrednim mentorstvom doc. dr. Jerneja Breclja, dr. med., in je plod sodelovanja z različnimi strokovnjaki s Pediatrične klinike, Oddelka za otroško kirurgijo UKC Ljubljana in drugih. Avtorica članka, doktorica medicine Irena Krapež, je opisano pacientko spremljala pri diagnostičnih in terapevtskih posegih ter se temeljito poglobila v problematiko diagnostike in zdravljenja tega pomembnega področja otroške hepatologije. Kmalu po oddaji članka se je smrtno ponesrečila.

Vse, ki smo z Ireno Krapež sodelovali, je navdihovala njena energija, njen odnos do obravnavane bolnice in njenih staršev ter sodelovanje z vsemi v zdravstvenem timu. Če bi se odločila za delo v pediatriji, smo jo videli v svoji sredini. Zahvaljujemo se, da smo lahko bili majhen del njenega življenja.

LITERATURA

1. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017; 64 (1): 154–68.
2. Chiu CY, Chen PH, Chan CF, et al. Biliary atresia in preterm infants in Taiwan: A nationwide survey. *J Pediatr.* 2013; 163 (1): 100–3.e1.
3. Fister P, Orel R, Sedmak M, et al. Congenital extrahepatic biliary atresia in children in Slovenia – Epidemiological retrospective data. *Zdrav Vestn.* 2013; 82: 86–92.
4. Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, et al. Biliary atresia: The Canadian experience. *J Pediatr.* 2007; 151 (6): 659–65, 65.e1.
5. Nio M, Ohi R, Miyano T, et al. Five- and 10-year survival rates after surgery for biliary atresia: A report from the Japanese Biliary Atresia Registry. *J Pediatr Surg.* 2003; 38 (7): 997–1000.
6. Verkade HJ, Bezerra JA, Davenport M, et al. Biliary atresia and other cholestatic childhood diseases: Advances and future challenges. *J Hepatol.* 2016; 65 (3): 631–42.
7. Sokol RJ, Shepherd RW, Superina R, et al. Screening and outcomes in biliary atresia: Summary of a National Institutes of Health workshop. *Hepatology.* 2007; 46 (2): 566–81.
8. Ranucci G, Della Corte C, Alberti D, et al. Diagnostic approach to neonatal and infantile cholestasis: A position paper by the SIGENP liver disease working group. *Dig Liver Dis.* 2022; 54 (1): 40–53.
9. Zani A, Quaglia A, Hadzić N, et al. Cytomegalovirus-associated biliary atresia: An aetiological and prognostic subgroup. *J Pediatr Surg.* 2015; 50 (10): 1739–45.
10. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39 (2): 115–28.
11. Götze T, Blessing H, Grillhösl C, et al. Neonatal cholestasis – Differential diagnoses, current diagnostic procedures, and treatment. *Front Pediatr.* 2015; 3: 43.
12. Wildhaber BE. Biliary atresia: 50 years after the first Kasai. *ISRN Surg.* 2012; 2012: 132089.
13. Napolitano M, Franchi-Abella S, Damasio MB, et al. Practical approach to imaging diagnosis of biliary atresia, part 1: Prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging, and postnatal ultrasound. *Pediatr Radiol.* 2021; 51 (2): 314–31.
14. Malik D, Khan SH, Ali SW, et al. Comparison of phenobarbitone and ursodeoxycholic acid in drug-augmented hepatobiliary scintigraphy for excluding the diagnosis of obstructive cholestasis in neonatal cholestasis syndrome. *Nucl Med Commun.* 2015; 36 (8): 827–32.
15. Kim YH, Kim MJ, Shin HJ, et al. MRI-based decision tree model for diagnosis of biliary atresia. *Eur Radiol.* 2018; 28 (8): 3422–31.
16. Govender P, Jonas MM, Alomari AI, et al. Sonography-guided percutaneous liver biopsies in children. *AJR Am J Roentgenol.* 2013; 201 (3): 645–50.
17. Hadzić N. Medical management of the ‘failing’ Kasai portoenterostomy. *S Afr Med J.* 2012; 102 (11 Pt 2): 868–71.
18. Decharun K, Leys CM, West KW, et al. Prophylactic antibiotics for prevention of cholangitis in patients with biliary atresia status post-Kasai portoenterostomy: A systematic review. *Clin Pediatr (Phila).* 2016; 55 (1): 66–72.
19. Bu LN, Chen HL, Chang CJ, et al. Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai portoenterostomy. *J Pediatr Surg.* 2003; 38 (4): 590–3.
20. Calinescu AM, Madadi-Sanjani O, Mack C, et al. Cholangitis definition and treatment after Kasai hepatoportoenterostomy for biliary atresia: A Delphi process and International Expert Panel. *J Clin Med.* 2022; 11 (3): 494.
21. Tyraskis A, Parsons C, Davenport M. Glucocorticosteroids for infants with biliary atresia following Kasai portoenterostomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 5 (5): Cd008735.
22. Willot S, Uhlen S, Michaud L, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on liver function in children after successful surgery for biliary atresia. *Pediatrics.* 2008; 122 (6): e1236–41.
23. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet.* 2009; 374 (9702): 1704–13.
24. Tessitore M, Sorrentino E, Schiano Di Cola G, et al. Malnutrition in pediatric chronic cholestatic disease: An up-to-date overview. *Nutrients.* 2021; 13 (8): 2785.
25. Kumagi T, Drenth JP, Guttman O, et al. Biliary atresia and survival into adulthood without transplantation: A collaborative multicentre clinic review. *Liver Int.* 2012; 32 (3): 510–8.
26. Davenport M, Ong E, Sharif K, et al. Biliary atresia in England and Wales: Results of centralization and new benchmark. *J Pediatr Surg.* 2011; 46 (9): 1689–94.