

En litteraturstudie av Gallegangsatresi

5.årsoppgave i Stadium IV – Profesjonsstudiet i medisin

ved universitetet i Tromsø

Sara Tveraabak Kristensen

Medisin kull -07

Veilerer : Niklas Stabell

Overlege ved pediatrik avdeling UNN

Bodø 31.07.12

<b>Resymé</b> .....	<b>3</b>
<b>1.0 Innledning</b> .....	<b>4</b>
1.1 Bakgrunn for valg av tema. ....	4
1.2 Avgrensning og presisering av oppgavens innhold. ....	6
1.3 Mål .....	6
<b>2.0 Metode</b> .....	<b>6</b>
2.1 Ulike metoder. ....	6
2.2 Valg av metode .....	6
<b>3.0 Insidens</b> .....	<b>8</b>
<b>4.0 Årsaker/etiologi</b> .....	<b>8</b>
<b>5.0 Patofysiologi</b> .....	<b>10</b>
<b>6.0 Symptomer og tegn</b> .....	<b>12</b>
<b>7.0 Diagnose</b> .....	<b>13</b>
<b>8.0 Behandling</b> .....	<b>18</b>
8.1 Hepatoporto-enterostomi a.m Kasai .....	19
8.2 Levertransplantasjon.....	21
8.3 Medikamentell behandling .....	23
8.3.1 Støtte behandling ved "neonatalt kolestase syndrom".....	23
8.3.2 Antibiotika.....	23
8.3.3 Gallestimulerende og immunmodulerende medikamenter.....	23
8.4 Ernæring.....	25
<b>9.0 Komplikasjoner og langtidsutsikter</b> .....	<b>25</b>
9.1 Ascenderende kolangitt .....	25
9.2 Persisterende kolestase .....	26
9.3 Portal hypertensjon og øsofagusvaricer .....	26
9.4 Levercirrhose og transplantasjon.....	26
9.5 Hepatopulmonært syndrom og pulmonal hypertensjon .....	27
9.6 Hepatocellulært carcinom.....	27
<b>10.0 Oppfølging</b> .....	<b>29</b>
<b>11.0 Diskusjon</b> .....	<b>29</b>
<b>12.0 Konklusjon</b> .....	<b>32</b>
<b>13.0 Referanseliste</b> .....	<b>34</b>

## Resymé

Bakgrunn: Gallegangsatresi er den vanligste årsaken til patologisk (prolongert) ikterus hos nyfødte, samt den vanligste årsaken til livstruende leversykdom hos nyfødte, og er et resultat av obstruksjon av de ekstrahepatiske gallegangene som følge av en inflammatorisk og fibrotisk prosess. Denne tilstanden må korrigeres kirurgisk.

Mål: Klargjøre for hva gallegangsatresi er, insidens, årsaker, patofysiologi, symptomer og funn som leder til diagnosen samt hvordan man behandler sykdommen. Jeg ønsker å sammenligne data fra ulike studier med tanke på behandlingsalternativer, resultater av ulik behandling og overlevelse med nativ lever.

Resultat: Studier er sprikende og dels motsigende. Mange hevder at tidlig diagnostisering og operasjon er viktige faktorer for vellykket operasjonsresultat og overlevelse med nativ lever, mens andre ikke finner denne sammenhengen. Valg av medikamentell behandling etter operasjon syns ikke å være standardisert. Pasientene behandles av ulik lengde med antibiotika, gallestøttende og gallestimulerende medikamenter og studier har ikke klart å dokumentere langtidseffekten av steroidbehandling.

Konklusjon: Det er konsensus om at for best mulig resultat og minst diskrepans mellom operasjonsresultatene bør pasienter med gallegangsatresi opereres ved sykehus/senter som behandler minst 5 tilfeller årlig. Det er nødvendig med ytterligere forskning gjennom multisenterstudier for å samle nok data til gode studier.

## 1.0 Innledning.

Atresi betyr medfødt eller ervervet tillukning av naturlige åpninger eller hulorganer. Biliær atresi defineres som en progressiv fibroinflammatorisk kolangiopati hos barn som resulterer i komplett tilstopping av hele eller deler av den ekstrahepatiske gallegangen innen uker etter fødsel. Dette resulterer i hindret galletømming, reaktiv proliferasjon av intrahepatiske galleganger, kronisk kolestase og pågående hepatocellulær skade. Ubehandlet resulterer dette i progressiv fibrose, cirrhose og død. (1)

Det fins i hovedsak to former for biliær atresi: embryonisk (også kalt føtal eller kongenital) og perinatal (også kalt postnatal eller ervervet). Den embryoniske formen står for ca 10 % av tilfellene og assosieres med andre anomalier. En studie av en stor kohort viste ikke-hepatiske malformasjoner hos 20 % av pasientene med embryonisk biliær atresi. Kardiovaskulære og gastrointestinale malformasjoner (intestinal malrotasjon, aspleni, dobbel milt, polyspleni) samt et syndrom kalt BASM (biliary atresia splenic malformation). Dette syndromet inkluderer polyspleni/aspleni, preduodenal veneport, intestinal malrotasjon, abdominal situs inversus, midtstilt lever, abnormaliteter i hepatiske arterier, ikke tilstedeværelse av vena cava inferior, abnormale lunge lobuli, annulær pankreas og kongenital hjertefeil. Den perinatale formen står for hoveddelen av tilfellene, 80-90 %, og opptrer uten andre medfødte anomalier.(1)

### 1.1 Bakgrunn for valg av tema.

Årsaken til at jeg valgte å skrive om nettopp dette temaet er at jeg har et tantebarn som ble født med den perinatale formen av biliær atresi. Jeg hadde lite kunnskap om denne sykdommen fra før av og jeg ønsket å tilegne meg denne kunnskapen samt undersøke hvordan leveutsiktene er for denne pasientgruppen.

Tantebarnet mitt er en av et toegget tvillingpar og ble tatt med keisersnitt i uke 37 på grunn av dårlig intrauterin vektutvikling hos sin tvillingbror. Moren hadde hatt et normalt svangerskap uten andre komplikasjoner. Ved fødsel veide hun 2890 gram og hennes bror 2390 gram. Begge var ikteriske på Barselavdelingen men ingen ble lysbehandlet da de var under lysgrensen. I starten ble de begge matet med kopp til moren kom seg etter snittet og fikk opp sin egen melkeproduksjon. De ble skrevet ut i velbefinnende tilstand og morsmelkernært.

Broren fikk etter hvert vanlig blek hudfarge, jenta fortsatte å være ikterisk både på huden og sklera. Ettersom tiden gikk bemerket moren seg at jenta sov mye mer enn sin bror, hun spiste godt men la ikke på seg. For øvrig normal trivsel og psykomotorisk utvikling. På 6 ukerskontrollen fortalte moren om sin bekymring for jenta. Legen tilskrev hudfargen og økt mengde søvn at tvillingene var to ulike individer da de var toeggede og man måtte tillate dem å være forskjellige. Ettersom tiden gikk etter kontrollen ble også avføringen hennes lysere og urinen mørkere. Moren mistenkte også at datteren hadde vondt i magen. Hun oppsøkte igjen lege da hun var bekymret. Jenta ble da lagt inn ved Ullevål til vurdering og utredning. Hun var da ca 3 mnd gammel.

Etter vurdering på Ullevål hadde hun en konjugert hyperbiliruminemi og dette sammen med gallegangs-scintigrafi var forenelig med ekstrahepatisk gallegangsatsresi. Hun hadde også en sannsynlig aktuell infeksjon med Cytomegalovirus, IgG og IgM positiv. Hun ble overført til Rikshospitalet for videre behandling der. Da ernært på morsmelk og Caprilon; en mormelkserstatter med kortere fettsyrekjeder for lettere opptak.

På rikshospitalet ble hun videre undersøkt med blodprøver, ultralyd, Rtg og ERCP. Ved ERCP klarte man ikke å kanylere palpillen. Det var sterk klinisk mistanke om gallegangsatsresi og det ble besluttet å operere. Hun ble operert med Kasai portoenterostomi 92 dager gammel. Det ble da funnet en fibrøs streng på galleblærens plass samt fibrøse rester av cysticus og ductus choledochus. Leveren var grønnlig misfarget. Postoperativt ble hun fulgt opp med tanke på vektutvikling og leversyntese. Hun fikk antibiotika, leverstøttende behandling og prednisolon.

I dag er hun en flott og kvikk jente på 3 år. Hun er ikke levertransplantert, bærer ikke preg av sykdommen og er på lik linje med sin bror og andre barn i samme alder når det gjelder psykomotorisk utvikling. Hun kan spise tilnærmet normal kost og får fettløselige vitaminer som tilskudd, jern og Ursofalk (bjørnegalle). Hun går til kontroller ved lokalsykehuset hver 3 mnd og en gang i året til kontroll på Rikshospitalet.

## **1.2 Avgrensning og presisering av oppgavens innhold.**

Jeg skal i denne oppgaven konsentrere mitt studium rundt barn med isolert ekstrahepatisk biliær atresi, altså den perinatale formen. Biliær atresi omtales på norsk også som gallegangsatresi og jeg vil heretter bruke denne betegnelsen.

## **1.3 Mål**

Jeg vil gjennom litteraturstudiet klargjøre for sykdommens insidens, mulige årsaker, patofysiologi, symptomer og funn som leder til diagnosen og hvordan man behandler sykdommen. Jeg vil belyse temaer omkring ulike terapivalg og resultater av dette. Jeg ønsker om mulig å få svar på spørsmål om noen behandlingsformer er bedre enn andre og i så fall hvilke og hvorfor. Oppgaven gir meg også muligheten til å utvide mine kunnskaper om ikterus, dens fysiologiske årsaker og differensialdiagnoser.

## **2.0 Metode.**

### **2.1 Ulike metoder.**

Det skilles mellom to ulike metoder; de kvantitative og de kvalitative.

De kvantitative metodene har den fordel at de tar sikte på å forme informasjonen om målbare enheter som i sin tur gir oss muligheten til å foreta regneoperasjoner, som det å finne gjennomsnittet og prosenter av en større mengde. (2)

De kvalitative metodene tar i større grad sikte på å fange opp mening og opplevelse som ikke lar seg tallfeste eller måle. Både kvalitativ og kvantitativ orienterte metoder tar sikte på å bidra til en bedre forståelse av det samfunnet vi lever i, og hvordan enkeltmennesker, grupper og institusjoner handler og samhandler.(2)

### **2.2 Valg av metode**

En litteraturstudie er en systematisk og kritisk gjennomgang av litteratur rundt en valgt problemstilling. En litteraturstudie kan brukes som utgangspunkt for forsknings idekilde til tema for forskning, gi en orientering i hva som er kjent rundt temaet, samt gi et

perspektiv på problemet. Ved valg av gallegangsatresi som tema for oppgaven og med de mål jeg satte meg var det derfor naturlig å gjøre et litteraturstudium.

I min oppgave skal jeg gjøre en litteraturstudie som tar utgangspunkt i kvantitativ metode. Jeg vil gå gjennom kunnskap fra skriftlige kilder, fagbøker, studier og artikler for å belyse ulike spørsmål og problemstillinger knyttet til tema gallegangsatresi. I tillegg ønsker jeg å tilegne meg en generell kunnskap om gallegangsatresi og ikterus gjennom å bruke faglitteratur sammen med egen kunnskap fra utdanning og personlige erfaringer fra jobb på barselavdelingen ved UNN. Ved barselavdelingen har jeg lært hvordan enkelte pasienter følges opp med tanke på ikterus, hvem disse kan være, samt vært med på å lysbehandle nyfødte.

Ved å gå i dybden på fagstoffet jeg har valgt håper jeg å kunne tilnærme meg mere og ny kunnskap innenfor valgt tema. For å få en større forståelse av temaet gallegangsatresi har jeg lest flere fagbøker innenfor biokjemi, fysiologi, pediatri og gastroenterologi, artikler i tidsskrifter og ulike studier tilgjengelig på nett og i tidsskrifter.

For å finne relevant litteratur rundt temaet har jeg lest fagbøker fra studiet, samt søkt etter relevant litteratur i tidsskrifter og bøker på nett. Jeg har benyttet meg av tidsskriftet *Journal of Pediatric gastroentology and nutrition*, etter anbefaling fra pediater, PubMed, Cochrane Library, Tidsskrift for den norske legeförening, barnelegeforeningen og internett, der jeg blant annet har lest på leverforeningens sider og senter for sjeldne diagnoser. Jeg har gjennom studentkontoen også hatt tilgang til bøker på [accessmedicine.com](http://accessmedicine.com) og har brukt noe litteratur herfra. Studiet er basert i relativt stor grad på en sentral kilde, boken *Pediatric gastroentology and nutrition*. Av de bøkene jeg har lest er det denne boken som inneholder mest informasjon om gallegangsatresi og den har gitt meg kunnskap om tilstanden samt ideer til søkeord for å finne relevante artikler. Jeg har forsøkt å understøtte eller motsi informasjon fra boken med resultater fra studier.

Jeg har benyttet meg av ustrategiske og strategiske søk for å finne relevante artikler. Eksempler på søkeord jeg har brukt har vært: Biliary atresia, Biliary atresia and steroids, Biliary atresia and UDCA, Extrahepatic Biliary atresia, Biliary atresia and complications, Biliary atresia and portoenterostomy, Kasai portoenterostomy,

levertransplantasjon, gallegangsatresi, prolongert ikterus. Søkeordet Biliary atresia gav 3535 treff i PubMed, med den tidligste artikkelen fra 1923, og 38 treff i Journal of Pediatric Gastroentology and Nutrition, da inkludert tabeller og illustrasjoner. Ikke alle søkeord gav gode treff men gav meg relaterte treff og nye ideer til søkeord som gav bedre treff. Ikke alt jeg har sett på av litteratur er blitt brukt aktivt i oppgaven. Flere artikler og studier var av gammel dato og jeg forsøkte å finne studier av nyere dato. Andre studier ble for spesifikke og snevre til å kunne inkluderes i min oppgave. Mange studier tar også for seg samme tema og jeg forsøkte derfor å finne gode review artikler. Ved å begrense søket i PubMed til artikler utgitt siste 5 år, bare involvere mennesker og review artikler, reduseres treffet til totalt 58 artikler. Cochrane Library gav bare 1 treff på Biliary atresia, som omhandlet steroidbehandling, og kunne vært av interesse å se på. Denne studien er foreløpig bare en datainnsamling og gir ingen resultater eller konklusjon. Studier og annen litteratur som ikke er tatt med i oppgaven har allikevel bidratt i forberedelsen til oppgaveskrivingen og gitt meg kunnskap og støttet opp om mine tanker rundt temaet. Jeg har også brukt epikriser som jeg har fått fra Rikshospitalet, fra mitt tantebarns undersøkelser og behandlinger.

Studiene jeg har sett på er fra følgende land: Storbritannia, England, Wales, Frankrike, India, USA, Canada, Taiwan og Japan. Jeg har ikke selektert ut for hvilke land som skal eller ikke skal inkluderes i oppgaven. Utvalgene er gjort på bakgrunn av studienes innhold.

### **3.0 Insidens**

I Norge fødes det hvert år 3-6 barn med gallegangsatresi. Jenter rammes litt oftere en gutter. (3, 4) På verdensbasis rammes 1/15000 til 1/8000 levendefødte, med en høyere innsidens i ikke-hvite populasjoner. (1)

### **4.0 Årsaker/etiologi**

Etiopatologien for ekstrahepatisk gallegangsatresi forblir udefinert. Det kliniske og patologiske bildet støtter teorien om at sykdommen kommer i to former som nevnt i innledningen; en kongenital form og en ervervet. (5)



Flere studier er gjennomført og det er ulike teorier på mulige årsaksforhold:

- Assosiasjon mellom HLA (human leukocyte antigen) og gallegangsatresi uten andre malformasjoner. Denne studien antyder at immunogenetiske faktorer kan spille en rolle og at de ulike HLA frekvensene i de individer med eller uten anomalier støtter hypotesen om at gallegangsatresi kan være en etiologisk heterogen sykdom. (5)
- Autosomal recessiv arv. Her taler tvillingstudier imot teorien men lav grad av penetrans kan forklare noe av dette. (6)
- Felles familiær eksposisjon for utløsende faktorer. (6)
- ”Two hit” fenomen, som avhenger av en genetisk sårbarhet for miljøpåvirkende faktorer. (7)
- Virus. Den fibrøse resten av galleveiene tyder på inflammasjon og virale komponenter har vært foreslått som årsaken til de patologiske observasjonene. (6) Virus som CMV (cytomegalovirus), Rotavirus og Reovirus 3 har vært foreslått. Nyere studier stiller spørsmålstegn til dette og kan ikke finne sammenheng mellom CMV infeksjon og utvikling av gallegangsatresi. CMV er i seg selv svært sjeldent (1,1-2,4%) hos nyfødte i løpet av de første 90 dagene og sannsynligheten for at dette skal lede til gallegangsatresi er så og si umulig. (8)
- Defekt morfogenese av galleveiene. (1)
- Defekt føtal/prenatal sirkulasjon. (1)
- Toksisk miljøeksposisjon. (1)
- Immunologisk/ inflammatorisk dysregulering. (1) Herunder blant annet genetiske varianter av CD14 hos T lymfocytter som påvirker inflammasjonsresponsen. (9)
- Mikrochimerisme mellom mor og barn. Microchimerisme vil si tilstedeværelse av et lite antall celler hos barnet som stammer fra mor og derfor skiller seg genetisk fra barnets egne celler. Maternalt mikrochimerisme er identifisert i leveren til pasienter med gallegangsatresi. (10)

Dette er mulige forklaringer på årsaker til at enkelte utvikler gallegangsatresi men ingen har til nå klart å bevise disse årsakssammenhengene.

## 5.0 Patofysiologi

Galle består av gallesalter, bilirubin, kolesterol og lecitin i tillegg til vann og en rekke elektrolytter som natrium, kalium, kalsium, klor og hydrogenkarbonat. (11)

Døgnmengden er 0,5-1,0 liter. (12) Gallen produseres og skilles ut av hepatocytter i leveren. I leveren sekreses gallen i første omgang til gallecanaliculi (gallekapillærer) mellom hepatocytene og flommer mot interlobulære septa før den tømmer seg i terminale galleganger. De terminale gallegangene blir progressivt større før de til slutt møtes i ductus hepaticus communis. Herfra kan gallen skilles direkte ut til duodenum via ductus choledochus eller ledes over til galleblæren (vesica biliaris) via ductus cysticus hvor den kan lagres fra minutter til timer. Galle sekreses kontinuerlig av hepatocytene men mesteparten lagres i galleblæren inntil det trengs i duodenum.

Ettersom galle tømmes til galleblæren konsentreres gallen ved at vann og elektrolytter reabsorberes. Galleblæren kan romme mellom 30 til 60 ml galle. Det sterkeste stimuli for galleblærekontraksjon og sekresjon til duodenum er cholestokinin.

Cholestokinin i sin tur skilles ut i blodstrømmen når det kommer mat med fettinnhold til duodenum. (11)

Når gallen når tarmen har den flere viktige funksjoner. Gallsalter og lecitin er viktig for emulsifisering av fett i tarminnholdet. De har en polar part som er høyt løselig i vann og en upolar part som er godt løselig i fett. De binder seg til overflaten på fettpartiklene og reduserer overflatespenningen, deler fett opp i mindre partikler og øker dermed overflatearealet på fettpartiklene for de vannløselige fordøyelsesenzymene som lipase. En annen og veldig viktig funksjon er gallsaltenes evne til å danne små komplekser kalt miceller. Disse micellene frakter monoglyserider, frie fettsyrer, fritt kolesterol og fosfolipider fra fettpartiklene i fordøyelsesprosessen til tarmmucosa der de absorberes til blodbanen. Micellene returnerer til tarmen. Uten tilstedeværelse av gallsalter vil så mye som opp til 40 % av inntatt fett tapes til avføringen (11). Bilirubin er et avfallsstoff og dannes i RES, først og fremst ved nedbrytning av hemoglobin, men også andre forbindelser som cytokromer og myoglobin. (13) RES står for det retikuloendoteliale system og omfatter faste og frie makrofager i bindevev, i åreveggene i milten, beinmarg, lever (her kalt Kupferceller) og dessuten mikroglia, retikulumcellene i lymfevev og monocytter i blodet. (12)

Hemoglobin brytes ned til biliverdin som så reduseres til bilirubin. Bilirubin er

vannuløselig og fraktes derfor i blodet bundet til albumin. Denne ukonjugerte fraksjonen kan ikke passere glomerulusfilteret i nyrene i motsetning til konjugert bilirubin. I leveren blir så bilirubin konjugert med UDP-glukuronsyre til bilirubinglukuronider. Dette konjugerte bilirubinet som er løselig i vann skilles så ut med gallen til tarmen. Her reduseres bilirubin av anaerobe bakterier til urobilinogen og sterkobilinogen. En del av urobilinogen går inn i enterohepatisk sirkulasjon og en fraksjon av dette igjen skilles ut via urinen. Ved komplett kolestase når ikke konjugert bilirubin tarmen og derfor mangler urobilinogen i urinen (som normalt kan påvises ved stix). Sterkobilinogen blir lett oksidert til sterkobilin og det er dette stoffet som forårsaker den normale brunfargen av feces som forsvinner ved kolestase. Ved posthepatisk kolestase, som ved gallegangsatresi, reabsorberes det konjugerte bilirubinet til blodet og gir icterus samt skilles ut i nyrene og gir bilirubinuri (mørk urin). Kolestasen skader hepatocytene slik at også ukonjugert bilirubin vil kunne stige. Dette som følge av redusert konjugeringsevne og redusert albuminnivå som gir en økt fri fraksjon i blodet. (13) Høy verdi av ukonjugert bilirubin vil kunne gi risiko for utvikling av kjerneikterus (skade av basalgangliene i hjernen). (14)

Ved gallestase vil man som nevnt få malabsorpsjon av fett og de fettløselige vitaminene A, E, D og K, som gir underernæring og steatoré. Man utvikler ikterus som følge av stigningen i bilirubin og får avfarget feces samt mørk urin. Mangelen på vitamin K som følge av hepatocyttskade gir redusert syntese av koagulasjonsfaktorene 2, 7, 9 og 10 (samt koagulasjonshemmende protein C og S) og som igjen fører til økt blødningstendens. Retensjonen av gallesalter fører til økt ALP og hemmer LCAT (lecitin kolesterol acyltransferase) slik at fritt kolesterol øker. (13)

Sekundært til gallestasen oppstår skade av hepatocytene. Dette fører til økt permeabilitet i cellemembranen og enzymer som ALAT, ASAT, OCT og LD lekker ut i blodet. Svikt i leverens proteinmetabolisme fører til redusert albumin, prealbumin, transferrin, haptoglobin, ceruloplasmin (spiller en rolle i kobber metabolismen), komplement og HDL. Nedsatt proteinsyntese gir tidlig nedsatt konsentrasjon av koagulasjonsfaktorer (målt ved forlenget INR) og av prealbumin (halveringstid på 1 døgn). Albuminkonsentrasjonen synker noe senere (halveringstid på 3 uker). Dette vil senke det kolloidosmotiske trykket i kapillærene og sammen med portal hypertensjon føre til ascites. (13) Leveren kan også normalt lagre og metabolisere store mengder

aminosyrer som senere vil kunne slippes ut i blodstrømmen igjen. Som følge av hepatocyttskaden vil lagringsfunksjonen og metabolismen svekkes. Reduserte mengder aminosyrer vil igjen kunne føre til redusert produksjon av immunglobuliner og dermed er pasienten mer utsatt for infeksjon. (11) Portal hypertensjon er forårsaket av hepatocyttskaden (fibrose, cirrhose) og fører til splenomegali og dannelse av kollateral venøs sirkulasjon og ved langkommen sykdom utvikling av varicer. Redusert lagringsfunksjon gir økt nivå av blant annet B12 og jern initielt. Svekket ureasyklus gir redusert urea og økt mengde ammoniakk i blodet. (13) Høye mengder av ammoniakk vil kunne føre til encephalopati ved at ammoniakk krysser blod-hjerne-barrieren. (12) Hepatisk encephalopati graderes fra 1-5 og beskriver klinisk utvikling fra lette symptomer til hepatisk koma. (15)

Leveren har også flere andre funksjoner som affekteres ved hepatocyttskade. Herunder kan nevnes glukoneogenesen, lagring av glukose i form av glykogen, hormonmetabolisme (degraderer hormoner som insulin, steroider, glukagon og ADH), vitaminmetabolismen (lagrer vit A, B12, E, D og K) samt omdannelse og detoksifisering av legemidler. (16)

## 6.0 Symptomer og tegn

Det vanligste symptomet er gulsott som ikke forsvinner etter nyfødtprioden, prolongert ikterus. (3) Prolongert ikterus defineres som gulsott som vedvarer ut over 14 dager hos et barn født til termin og gulsott ut over 3 uker hos et prematurt barn. (17) De fleste barna virker friske de første leveukene men vokser dårlig til tross for at de spiser mye. Det kan ta over 4 uker før barnet utvikler tydelige symptomer men noen barn har symptomer på gallegangsatresi allerede fra fødselen. Når lite eller ingen galle kommer over i tarmen, hemmes opptaket av fett. Barnet viser dårlig vektøkning og får mangel på flere fettløselige vitaminer. Fettløselige vitaminer er A, E, D og K. For lite vitamin K gir økt blødningstendens og kan være et tidlig tegn på gallestase. Fordi gallegangene er tette skilles ikke bilirubin ut til tarmen i vanlig mengde. Dette gjør avføringen lys og urinen mørk. Spedbarn har vanligvis helt vannklar urin. Gallesyrer hopper opp i huden og kan etter hvert gi kraftig kløe (pruritus). (3) Hepatomegali er vanlig, og leveren palperes som fast og hard, splenomegali utvikles senere. Digital clubbing, xantomer og

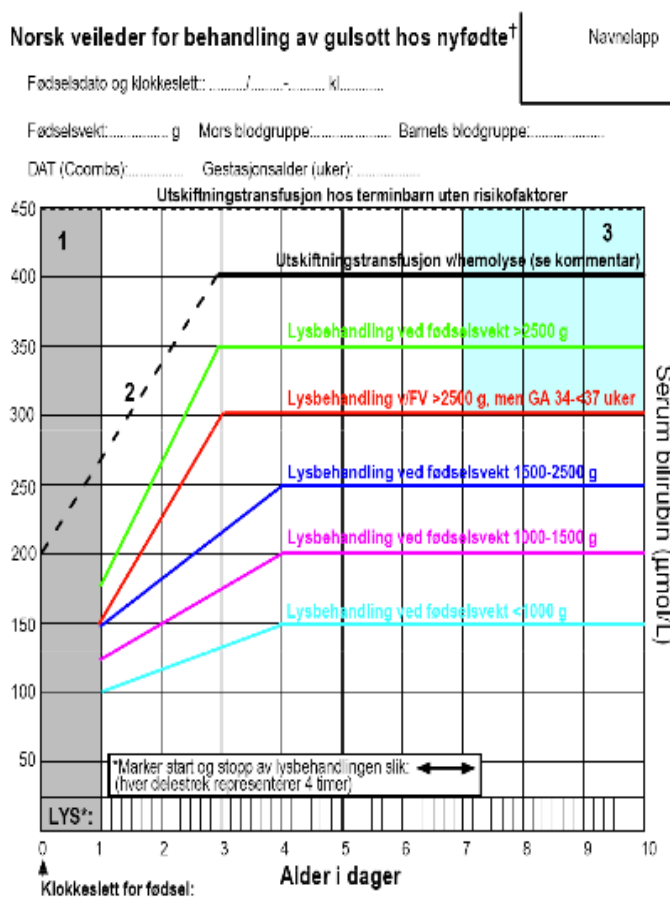
rachiti rosary (prominering av costocondrale overganger) kan ses hos eldre pasienter. Sent i forløpet kan man finne ascites, caput medusa og frakturer. (18)

## 7.0 Diagnose

Hos barn som fremdeles har gulsott ved to-tre ukers alder, prolongert ikterus, bør fraksjonen ukonjugert/konjugert bilirubin i serum måles.

Ved ukonjugert hyperbilirubinemi skal det gis fototerapi dersom bilirubinverdien når et visst nivå. Dette nivået varierer fra barn til barn og beregnes individuelt på bakgrunn av barnets alder og fødselsvekt. Se figur 7.0. Bakgrunnen for lysbehandlingen er at ukonjugert bilirubin virker toksisk på nervecellene i deler av hjernen, hovedsakelig basalgangliene, og kan forårsake døvhet, cerebral parese og i verste fall død. Denne tilstanden kalles kjerneikterus, som nevnt under patofysiologi. Ukonjugert bilirubin krysser lett den umodne blod-hjerne barrieren hos en nyfødt. (19) Nevrologiske symptomer forenelig med akutt kjerneikterus er økt tonus, retrocollis, opistotonus, feber og høyfrekvent skrik. (20)

## 8.2 Lysbehandlingsskjema



Skjema fra barselavdelingen ved UNN. Figur 7.0

Prolongert ikterus kan være av ukonjugert eller konjugert karakter. Ved ukonjugert ikterus kan årsakene være fysiologisk (høy Føtal Hb som har kort levetid kombinert med lav konjugeringsevne), morsmelkindusert (substanser i morsmelken hemmer konjugeringsevnen), infeksjon (særlig UVI), hypothyreoidisme, prematuritet, enzymdefekter eller hemolytisk anemi (Rhesus uforlikelighet, ABO uforlikelighet, G6PD mangel, sfærocytose, medfødte infeksjoner). (17)

Dersom den konjugerte fraksjonen er forhøyet må barnet straks innlegges for utredning. (19) Konjugert hyperbilirubinemi indikerer nesten alltid leversykdom; neonatalt kolestase syndrom/neonatalt hepatitt syndrom, og bør aldri ignoreres. Man må utelukke eller bekrefte kirurgisk korrigerbare tilstander. (14, 17) Gallegangsatresi er den vanligste årsaken til pediatrik leversykdom. (17)

Diagnosen stilles på bakgrunn av kliniske manifestasjoner, symptomer som tidligere beskrevet, og funn som hepatomegali, splenomegali, ascites og eventuell blødning og understøttes av følgende metoder:

- *Ultralyd abdomen:* Utføres etter 12 timers fasting. Gallegangsatresi mistenkes når galleblæren er krympet til tross for fasting, når leverhilum viser hyperekko eller når man ser en cyste ved leverhilum. Der skal ikke være tegn til galleveisdilatasjon. (21)
- *MRCP:* Magnetic resonance cholangiopancreatography. En ikke invasiv prøve som visualiserer galleveiene og galleblæren, ductus pancreaticus og parenchymet rundt. Diagnostisk treffsikkerhet for MRCP ligger på rundt 71-82% med både falske positive og falske negative resultat. (8)
- *Kolangiografi:* Er nødvendig for å få et bilde av gallegangens morfologi. Kan gjøres perkutant ved punksjon av galleblæren, endoskopisk ved ERCP eller under operasjon. (21) ERCP (endoskopisk retrograd kolangiopankreatografi) visualiserer gallegangene ved kontrastinjeksjon. Brukes i mindre grad hos barn enn voksne på grunn av en rekke faktorer: lav insidens av sykdommer i pankreas og galleveier hos barn, begrenset tilgang på instrumenter i pediatrien, mangel på ekspertise, uvilje fra voksne gastroenterologer til å studere små barn, inntrykket at ERCP på barn er teknisk vanskeligere samt mangel på veldefinerte indikasjoner og sikkerhet. (22)
- *Lever biopsi:* Det histologiske bildet som tyder på gallegangsatresi er galleplugg, ductulær proliferasjon, portalt ødem og/eller fibrose. Kjempecelletransformasjon sees også. (21)
- *Biokjemiske leverfunksjonstester:* Testene viser kolestase, parenkymskade og endring i leverfunksjonsprøver. Parenkymskademarkører som aspartat aminotransferase (ASAT) og alanin aminotransferase (ALAT) stiger, kolestasemarkører som alkalisk fosfatase (ALP) og gamma-glutamyl transferase (GT) stiger. ALP er den viktigste kolestasemarkøren i klinisk praksis. Leverfunksjonsprøver innebærer blant annet albumin, prealbumin, INR, bilirubin (konjugert og ukonjugert) og amoniakk. Ved levercelleskade blir plasmakonsentrasjonen av proteiner med hurtig katabolisme raskt nedsatt. (13, 21)

I tillegg gjøres ofte en lang rekke undersøkelser for å avgrense sannsynlig diagnose og alvorlighetsgrad:

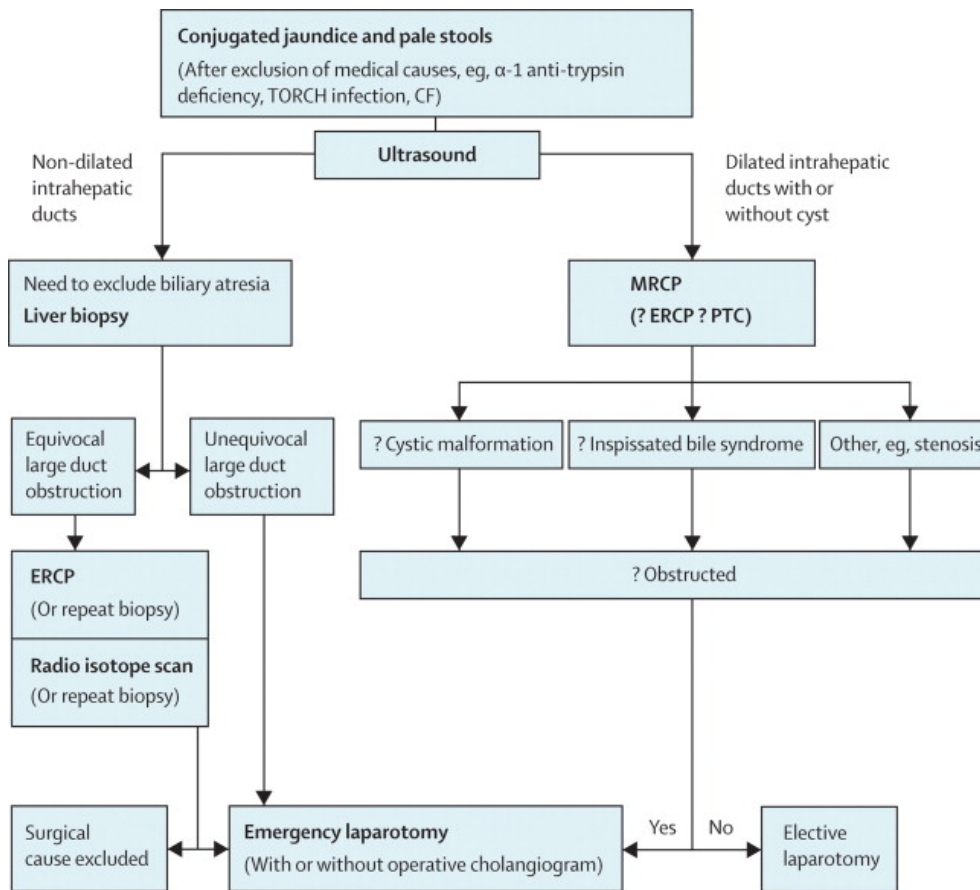
- *Generelle blodprøver:* Hb, Hct, hvite m/diff, MCV, MCH, retikulocytter, trombocytter, gruppe/rhesus, forlik, CRP, Syre/Base, Na, K, Cl, Ca, fosfat, Mg, ionisert Ca, PTH, urea, kreatinin, urinsyre, totalprotein, kolesterol, triglycider, fastende blodsukker, TSH, fritt T4, kortisol, alfa-1 antitrypsin (PI-typing), vakuoliserte lymfocytter, jern, ferritin, transferrin, transferrin metning, amylase, LD, ANA, fibrinogen, AFP og vit A/D/E.
- *Metabolsk utredning:* urin screening. (Eventuelt også blodprøve til CDT, ultralange fettsyrer, plasma aminosyrer, acylcarnitiner, total/fritt carnitin).
- *Virus serologi/PCR i blod/urin/annet materiale,* selekter ut fra den enkelte pas.: HAV, HBV, HCV, CMV, VZV, adenovirus, HHV-6, herpes simpleks, parvovirus-19, HIV, toxoplasmose, etc.
- *Spesielle blodprøver,* selekter ut fra den enkelte pas.: kromosomer, CF mutasjon, gentester/sekvensering ved konkret mistanke.
- *Bakt. dyrkning,* selekter ut fra den enkelte pas.: Urin, blod (også sopp), nese, hals, avføring, hud, vesikler, spinalvæske.
- *Avføring:* enterovirus PCR, eventuelt elastase.
- *Radiologi:* Rtg. Thorax/kolumna/abdomen, ultralyd abdomen/lever/galleveier/galleblære. Videre utredning i henhold til indikasjon.
- *Annen utredning i henhold til indikasjon:* svettetest (iontoforese), kardiologisk vurdering, øyestatus, nevrologisk vurdering . (14)

De diagnostiske metodene som er av størst betydning for diagnostisering av gallegangsatresi er leverbiopsi, ultralyd abdomen og avføringens farge. (23)

Allikevel er ingen av de nevnte diagnostiske metodene eller testene, alene eller i kombinasjon, konklusiv og kan ikke skille sikkert mellom gallegangsatresi eller andre former for kolestase. Diagnosen bekreftes og stilles ved laparoskopi. (22)

Differensialdiagnoser er listet opp i tabell 7.0.





Suggested algorithm for investigation of infants. Figure 7.1 (24)

Kongenitt infeksjon	CMV, toxoplasmose, rubella, herpes simplex, HHV-6, HBV, HCV, Entero/adeno/parvovirus +++
Metabolske/genetiske sykdommer/syndromer	Alfa-1 antitrypsinmangel, CF, galaktosemi, tyrosinemi type I, Alagille syndrom, Aagenæs, Progressiv Familiær Intrahepatisk Kolestase (PFIC), Nieman-Pick C og A, glykogenose IV, ARC syndrom, Wolman, mitokondriesykdommer, hereditær fruktosemi, CDG syndrom, Zelwegger, gallesyre metabolisme defekter, neonatal hemokromatose, fettsyre oksydasjons defekter, urea syklus defekter, ++
Kromosom anomalier	Trisomi 21, trisomi 18 ++
Endokrinologisk	Hypothyreose, hypopituitarisme, ++
Toksisk	Medikamenter, parenteral ernæring, ++
Ukjente faktorer	

Andre årsaker til konjugert hyperbilirubinemi dersom patente ekstrahepatiske galleveier er dokumentert. Tabell 7.0 (14)

## 8.0 Behandling

Ingen medikamentell terapi er per dags dato utviklet som effektivt kan stoppe eller reversere kolestasen eller hepatisk skade hos barn med gallegangsatresi. Det eneste terapeutiske valget for å øke biliær flow og forbedre ikterus er kirurgisk korreksjon. (1)

Det fins 3 ulike former for gallegangsatresi som opereres med ulike metoder. Enkelte litteraturer har inndeling til 4, med subtyper 1A og 1B. Ved gallegangsatresi type 1 er ductus choledochus (biliaris) forsnevret og her kan det finnes normal galleblære. Ved type 2 strekker forsnevringen seg mer proksimalt til ductus hepaticus communis og ved type 3, som er den vanligste varianten, er hele det ekstrahepatiske biliære systemet affisert. (1, 21)

## 8.1 Hepatoporto-enterostomi a.m Kasai

Selv om gallegangsatresi ble beskrevet så tidlig som i det 19. århundret var de ulike forsøkene på kirurgisk behandling som regel ikke vellykket og de fleste affisere barna døde av biliær cirrhose i løpet av sine første 2 leveår. Kasai og Suzuki beskrev først hepatoporto-enterostomi i 1959 og denne operasjonen ble verdenskjent når den ble publisert på engelsk i 1968. Takket være denne prosedyren overlever nå ca 1/3 av pasientene med egen lever til 10 års alderen. (25) Kasai portoenterostomi er en palliativ prosedyre og kurerer ikke gallegangsatresi. (26) Denne operasjonsmetoden brukes ved gallegangsatresi type 3 som er den vanligste typen. (9)

Operasjonen går ut på at den fibrotiske extrahepatiske resten av galleveiene fjernes i sin helhet og man lager en anastomose fra tynntarmen til porta hepatis ved hjelp av Roux-en-Y metode. (1) Gallen tømmes nå direkte til tynntarmen uten lagringsfunksjon i form av galleblære. Se figur 8.0.



Skjematisk fremstilling av Roux-en-Y operasjon. Figur 8.0. (27)

Hepatoporto-enterostomi a.m Kasai utføres som åpen kirurgi, laparotomi. Det første forsøket på å utføre Kasai laproskopisk var i 2002 av brasilianske kirurger. Om denne laproskopiske teknikken gir andre fordeler enn de kosmetiske fordelene og kort postoperativ rekonvalenstid er uklart. Operasjonsteknikken med blottlegging av maksimalt antall biliære galleveier som drenerer til Roux-en-Y loopen er vanskelig å utføre laproskopisk, og resultatene er sjeldent like. (26)

Andre operasjonsmetoder avhengig av gallegangens utseende nevnes kort for gallegangsatresi type 1 og 2 som er sjeldnere: cholecysto-enterostomi, hepatico-enterostomi, cysto-enterostomi og hepatoporto-cholecystotomi. (21)

I Norge opereres alle barn, som nevnt under insidens mellom 3-6 barn per år, ved Rikshospitalet og kirurger og barneleger der har hovedansvaret for oppfølgingen.

Når det gjelder alder ved operasjonstidspunkt har flere forfattere konkludert med at sjansen for vellykket resultat av Kasai operasjonen reduseres med økende alder. Det opereres med litt ulike grenser innenfor de ulike studiene. Et eksempel på inndeling er: 30, 60 og 90 dager. Disse studiene er relativt store med tanke på sjeldenheten av sykdommen og inkluderer henholdsvis 472, 266, 141 og 142 barn operert for gallegangsatresi. Vellykket resultat post Kasai defineres her som overlevelse med nativ lever mens mislykket Kasai defineres som behovet for transplantert lever. I disse studiene ble det konkludert med at operasjon før 60 dager og helst før 45 dager gir best resultat med overlevelse med nativ lever fra 44 til 80 % beregnet etter ti år. Sistnevnte er et godt resultat med hele 80 % og er resultatet for gruppen operert før 45 dager. Operasjon etter 60 dager anses her som sent og etter 90 dager som veldig sent med overlevelse med nativ lever på henholdsvis 39-39,7 % etter 60 dager og 24 % etter 90 dager, her også beregnet etter ti år. (28-31)

På tross av denne verdensomspennende enigheten mener andre (24, 32, 33) at det mangler klare bevis som understøtter denne kritiske operasjonsalderen. I en retrospektiv studie som spesifikt så på alderen til 91 barn ved utført Kasai operasjon fra 1980 til 2008 fant man ikke at operasjon etter 60 dagers alder gav verre resultater, og en høy prosentandel av pasientene fikk postoperativt god galleflow og normal bilirubin. I denne studien var det faktisk barn som ble operert mellom dag 61 og 80 som hadde lavest postoperativ bilirubin og best postoperativt resultat. Dette kan om mulig tilskrives en bedre portal anatomi som vil gi en bedre anastomose for portoenterostomien som i teorien vil gi en bedre galledrenasje. Faktorer som postoperativ behandling, forbedret ernæring og bruk av steroider kan også spille en rolle. Det ble konkludert med at inntil alder på 100 dager spiller ikke pasientens alder en vesentlig rolle i utfallet av operasjonen. Først ved alder ut over 100 dager så man progresjon mot cirrhose og man vil da heller anbefale direkte levertransplantasjon uten å forsøke Kasai operasjon. (32)

En artikkel fra The Lancet understøtter denne teorien. "Evidence from a large series (with only two surgeons and a standardised technique) did not substantiate the notion of a cut-off (eg, 60 days, 80 days) beyond which Kasai portoenterostomy is likely to be unsuccessful, particularly in children with isolated biliary atresia." Studien inkluderte 225 barn hvorav 177 hadde isolert gallegangsatresi og ingen andre malformasjoner, og resultatet med tanke på operasjonstidspunkt som regnes som mest gunstig er kalkulert for nettopp denne gruppen. (24, 33)

## 8.2 Levertransplantasjon

Operasjonsteknikken for levertransplantasjon var tilgjengelig i 1960, men kliniske forsøk forble mislykket på grunn av ukontrollert transplantatrejeksjon. Sent på 1970-tallet gav introduksjonen av cyclosporin en forbedret suksess etter levertransplantasjon, og denne prosedyren ble en validert klinisk terapi for end-stage liver disease, inkludert gallegangsatresi, i 1983. (25)

For pasienter med gallegangsatresi vil omtrent 2 av 3 barn bli transplantert før de blir voksne. Selv om Kasai-operasjonen var vellykket i utgangspunktet, kan leverfunksjonen reduseres over tid, slik at transplantasjon blir nødvendig. Dette i følge Senter for sjeldne diagnoser (4). En studie fra Storbritannia og Irland viser derimot bedre tall. I studien er 93 barn med gallegangsatresi som ble diagnostisert mellom 1993 og 1995 fulgt opp prospektivt. Median alder ved siste kontroll var 12 år. Ved vellykket portoenterostomi var 80% i live med nativ lever og den totale overlevelsen uten levertransplantasjon var 43,8% over det hele, da med bedre resultater for barn behandlet ved medisinske senter som behandler mer enn 5 tilfeller årlig (her 54%). (34)

Noen studier har vist dårligere resultater ved levertransplantasjon hos pasienter som tidligere har gjennomgått Kasai-operasjon. Det har også vært antydning at prognosen for Kasai-operasjonen ved høy alder er dårligere. Det ble da stilt spørsmålsteget om Kasaioperasjonen fremdeles skulle utføres eller om pasienter med gallegangsatresi skulle tilbys de novo levertransplantasjon. Når hele populasjonen med gallegangsatresi ble tatt i betraktning ble to hovedårsaker argumentert for å beholde Kasai-operasjon med sekundær levertransplantasjon dersom nødvendig. Først, å utføre levertransplantasjon på alle barn med gallegangsatresi vil frarøve noen barn muligheten til å leve med egen lever når langtidseffekten av levertransplantasjon og immunosuppressiver var ukjent. For

det andre, å utføre levertransplantasjon hos alle disse barna ville dramatisk øke behovet for pediatrik lever graft. I tillegg er det rapportert overlevelse med nativ lever til voksen alder etter Kasai operasjon i flere grupper, selv om disse ofte har varierende grad av tegn på leversykdom og andelen av pasienter med fremdeles håp om å unngå transplantasjon er uklar. Man må allikevel gjøre en individuell vurdering av pasienten før Kasai operasjonen for å vurdere graden av leverskade og behovet for ny lever. (25, 35, 36)

Som en konsekvens under utredning av behandlingen er det flere av forfatterne som konkluderer med at de mulige forbedringene i behandling ligger i: 1) reduksjon i pasientens alder ved tidspunkt for operasjon ; 2) Sentrere behandlingen til få sykehus med autorisasjon til å behandle pasienter med gallegangsatresi for å redusere diskrepansen i resultatene fra ulike kirurgiske senter. 3) Reduksjon i mortalitet for pasienter som venter på lever ved å promotere organ donasjon, bruke splittet lever, og levede lever donasjon. (25)

I Norge har vi fra 2007 tatt i bruk splittleverprinsippet. En voksen lever deles og brukes til to resipienter. Dette har gjort det lettere å transplantere små voksne (< 50 kg) eller store barn, der de fleste ”hele” levertransplantater blir for store. (37)

Ventelisten for levertransplantasjon i Norge har generelt vært kort i forhold til i andre land, og har sannsynligvis påvirket resultatene i positiv retning. Dette skyldes at vi inntil nå har hatt bedre tilgang på lever fra avdød giver enn i de fleste andre land. Også organutvekslingssamarbeidet innen Scandiatransplant har vært viktig, og kritisk syke pasienter får gjennom dette samarbeidet særlig prioritet på donorlever innen hele Norden etter spesielle kriterier. Det har foreløpig ikke vært nødvendig å utvikle et program for bruk av levende givere i Norge, selv om dette gjøres mange steder i verden . I Norge var i 2008 median ventetid på lever 22 dager, mens innen det europeiske transplantasjonssamarbeidet ble 68,5 % transplantert i løpet av seks måneder og ytterligere 24,6 % innen 6–12 måneder. (37)

## 8.3 Medikamentell behandling

### 8.3.1 Støtte behandling ved "neonatalt kolestase syndrom".

Dette gis allerede før spesifikk diagnose er satt for å bøte på tapet som følge av svekket opptak.

- Fettløselige vitaminer: Ka-vit® (vit K) dråper (20 mg/ml) 2 mg po., Ketovite liquid® (Vit A, D2 og B12) 5 ml x 2 po., Ketovite tbl.® (Vit C, B1, B2, B3, B5, B6, B7, B8, K, E og folinsyre) 1 x 3 po., Vitamin E mikstur (50 mg/ml) 100 mg x 1. (14)
- MCT kost: (for eksempel Caprilon) som tilskudd (50%) eller erstatning for morsmelk, i tett samarbeid med klinisk ernæringsfysiolog. (14) MCT står for medium chained triglyserides, altså kortere fettsyrekjeder som lettere tas opp fra tarmen hos barn med redusert galleproduksjon/funksjon.

Målet for postoperativ behandling av barn med gallegangsatresi er tredelt: 1) forhindre cholangitt, 2) stimulere gallesekresjon og 3) forbedre ernæringen. (1)

### 8.3.2 Antibiotika

For å forhindre infeksjon får barnet som regel parenteral bredspektret antibiotika i 3-5 dager postoperativt og deretter oral profylakse med trimetoprim-sulfa eller annet antibiotikum i en varierende periode fra 3 til 12 mnd. (1) Behandlingslengden varierer betydelig mellom ulike studier.

### 8.3.3 Gallestimulerende og immunmodulerende medikamenter

Ursodeoxycholic acid (UDCA/Ursofalk) blir brukt av mange sentre for å forbedre gallesekresjonen selv om veldig få studier har dokumentert langtidseffekten av denne tilnærmingen. UDCA modifierer gallesyreproduksjonen ved å redusere endogene hydrofobe gallesalter samt å øke ikke toksiske hydrofile gallesalter. UDCA har vist seg å forsinke utviklingen av gastroøsofagale varicer og progresjon til cirrhose hos pasienter med primær biliær cirrhose men langtidseffekten for andre tilstander er ennå ikke dokumentert. Signifikant bedring av abnormale leverfunksjonstester kan oppnås under behandling med UDCA. I to studier ble bruken av UDCA assosiert men bedret vektøkning, et redusert nivå av serum bilirubin og gallesalter i mer enn halvparten av

pasientene. En lik trend med bedret vektøkning reduserte nivåer av serum aminotransferaser og bilirubin, og en reduksjon i graden av pruritus har også blitt rapportert hos barn som har fått UDCA, men der var ingen klar forskjell i langtidsoverlevelsen eller behovet for transplantasjon mellom den behandlede og ubehandlede gruppen. (1, 38)

Kortikosteroider er en annen gruppe medikamenter som brukes postoperativt ved mange sentre. I farmakologiske doser stimulerer kortikosteroider sekresjonen av gallesalter ved å indusere uttrykket av hepatisk Na-K ATPase, en sinusoidal transporter som bidrar til å vedlikeholde osmotiske og elektriske gradienter nødvendig for galleproduksjon. I tillegg har kortikosteroider velkjente antiinflammatoriske og immunmodulerende egenskaper, inkludert inhibisjon av leukocytinfiltrasjon og nedregulering av inflammatoriske mediatorer, som kan føre til redusert hilart ødem og arrdannelse. (1)

Et retrospektivt studie som beskriver utfallet hos 28 barn over en 8 års periode med gallegangsatresi post Kasai sammenlignet resultatene ved bruk av postoperativ steroidbehandling kontra standard behandling. Det var 14 barn i hver gruppe. Steroidgruppen fikk standard antibiotikaregime samt UCDA. Kontrollgruppen fikk standard antibiotikaregime og her fikk kun to barn UCDA. Denne studien viste at barna i steroidgruppen hadde signifikant lavere bilirubinverdier 3-4 mnd etter operasjonen enn kontrollgruppen (79% versus 21%). I steroidgruppen hadde 3 av 14 fått levertransplantasjon innen et år mens i kontrollgruppen hadde 8 av 13 fått ny lever. Færre pasienter i steroidgruppen døde i løpet av første leveår (7% versus 53%). I denne studien må man stille seg kritisk til utvalget av pasienter. Det er en relativt liten gruppe som er fulgt og studien sier ingen ting om hvordan pasientene er selektert til gruppene. I tillegg må man se på det faktum at steroidgruppen fikk UDCA. Det kan ikke utelukkes at effekten eller noe av effekten kan tilskrives UDCA på lik linje med steroider da dette ble gitt til samme gruppe. (39)

En systematisk review studie (inkluderte 20 studier) der 1175 fikk steroider kontra 645 som ikke fikk steroider etter Kasai portoenterostomi viste det seg at steroidbruk gav redusert ikterus og økt overlevelse. (24) I artikkelen er det ikke oppgitt hvor lenge steroidbehandlingen er gitt og om resultatet er på lang eller kort sikt.



En annen meta-analyse der man gjorde en systematisk gjennomgang av 16 tidligere studier om steroid behandling, som ble utgitt mellom 1969 og 2010, kunne man ikke finne signifikant effekt av steroidbehandling over standard behandling, enten i å normalisere serumnivåer av bilirubin ved 6 mnd eller å forsinke behovet for levertransplantasjon post Kasai. Studien sier allikevel ikke noe om effekten av høydose steroidbehandling på kort og intermediær post Kasai effekt. (40)

## 8.4 Ernæring

En plan for adekvat ernæring bør utarbeides ved tidspunktet for diagnosen og følger samme generelle prinsipp som for pasienter med kronisk kolestase: kalorisk inntak må møte energibehovet og promotere vekst og supplement med fettløselige vitaminer. Vekst- og vektkurver /persentilskjemaer er et godt hjelpemiddel men må ikke tolkes alene uten klinikken. I denne settingen kan høye persentiler skrive seg fra organomegali eller væskeretensjon istedenfor adekvat ernæring. I perioden der barnet dier bør ammingen fortsette dersom barnet legger tilstrekkelig på seg. Hvis barnet ikke legger nok på seg vil bruk av morsmelkerstatning med MCT, som er relativt vannløselig og absorberes direkte til portal sirkulasjon, øke mengden av tilgjengelig energi samt minimere steatoré. Intestinal absorpsjon av fettløselige vitaminer som A, E, D og K er helt avhengig av adekvat intraluminal konsentrasjon av galle salter. Dersom kolestasen er tilstede har barnet behov for supplement og tette kontroller for å forhindre konsekvensene av vitaminmangel. (1)

## 9.0 Komplikasjoner og langtidsutsikter

### 9.1 Ascenderende kolangitt

Ascenderende kolangitt er heller regelen enn unntaket hos barn med vellykket gallesekresjon etter portoenterostomi, med en insidens fra 40 til 60 %. (1) Andre studier viser til høyere tall med en insidens fra 40-93% og 30-60%. (21, 41) Man antar at patogener enten; ascenderer gjennom den intestinale biliære anastomosen ved porta hepatis, er translokert fra andre intestinale segmenter, eller et resultat av overvekst som en konsekvens av gallestasen som kan eksistere uavhengig av hvilken kirurgisk tilnærming man har brukt. (1) Anastomosen mellom den hepatiske komponenten og

intestinal mucosa tar opp til 6 uker å gro sammen. I denne perioden kan dette være en inngangsport for patogener. (41) Det er også udefinert om en potensiell immunologisk dysfunksjon som muligens spiller en rolle i sykdomspatogenesen også gjør barna mer utsatt for infeksøs kolangitt. Ascenderende kolangitt bør mistenkes etter portoenterostomi hos ethvert barn som er irritabelt eller spiser dårlig og som plutselig utvikler feber uten noen annen tydelig kilde til infeksjon. Endret avføring og gulsott kan henge etter i utviklingen med 24 timer. (1) Pasienter med en eller flere episoder av kolangitt har som regel høyere risiko for cirrhose. Forebygging er essensielt for å opprettholde gallesekresjon som er relatert til postoperativ mortalitet. (41)

## 9.2 Persisterende kolestase

Adekvat gallesekresjon kan være forbigående. Hvis gallesekresjon ikke oppnås vil progressiv kolestase og rask progresjon til end-stage liver disease være regelen. Da er levertransplantasjon eneste utvei for langtids overlevelse. I den resterende størsteparten av pasientgruppen er den kliniske utviklingen variabel og ofte markert med episoder av kolangitt og progressiv akkumulering av komponenter fra ekstracellulær matrix som fører til sinusoidal obstruksjon og portal hypertensjon. (1)

## 9.3 Portal hypertensjon og øsofagusvaricer

I tillegg til den fibrotiske endringen av den ekstrahepatiske gallegangen er det ved diagnosetidspunktet også variabel grad av intrahepatisk fibrose og portal hypertensjon. Denne fibrosen progredierer selv hos barn med forbedret gallesekresjon. Portalt trykk øker gradvis og signifikant portal hypertensjon utvikles hos 34-76 % av barna med gallegangsatresi, selv etter vellykket portoenterostomi. De kliniske konsekvensene av portal hypertensjon er variable men resulterer ofte i utviklingen av varicer i øspfagus, ventrikkelen, anorectalt og i Roux-en-Y loopen. (1, 21)

## 9.4 Levercirrhose og transplantasjon

Per nå er overlevelse med nativ lever blitt estimert til 32-61% etter 5 år og 27-54% etter 10 år. (1) Senter for sjeldne diagnoser opererer med tall på ca 1/3, altså at 2/3 vil treng ny lever. (4) En annen studie viser bedre tall med 13 års overlevelse med nativ lever på 80% etter vellykket Kasai, og totalt 43,8%. (34) Selv om de eksakte mekanismene som

regulerer progresjonen av leversykdom ikke er veldefinert er pågående kolestase, intrahepatisk kolangiopati, persisterende inflammatoriske prosesser og progressiv fibrose viktige faktorer. (1)

### **9.5 Hepatopulmonært syndrom og pulmonal hypertensjon**

Denne tilstanden kan potensielt utvikles hos langtidsoverlevende og er et resultat av intrapulmonær vaskulær dilatasjon med shunting som følge av inkomplett metabolisering av vasoaktive stoffer. De vasoaktive substansene har opphav fra tarmen og er tilstede på grunn av inkomplett metabolisering som en følge av at leveren ikke eliminerer substansene grunnet portosystemiske shunter. Disse pasientene har typisk treningsintoleranse, digital clubbing, og kutane spider telangiectasier. Enkelte kan også utvikle hypoksi og cyanose og i sjeldne tilfeller syknopere eller dø plutselig. Diagnosen kan mistenkes ved ekkocardiografi og bekreftes ved lungescintigrafi. For tiden fins det ingen medikamentell terapi for denne tilstanden, den eneste kurative løsningen er levertransplantasjon. Levertransplantasjon vil reversere pulmonal shunting og kan reversere pulmonal hypertensjon dersom det diagnostiseres tidlig. (1, 21)

### **9.6 Hepatocellulært carcinom**

Hepatocellulært carsinom (HCC) er den andre mest vanlige maligne levertumoren hos barn etter hepatoblastom og diagnostiseres hyppigere hos eldre barn og tenåringer. Maligne forandringer er en velkjent komplikasjon av kronisk leversykdom. HCC utvikles hos en liten gruppe av barn med gallegangsatresi. Serum alfa føtoprotein (AFT) nivåer og ultralyd er gode hjelpemidler men ingen absolutte markører for maligne forandringer. Det er rapportert HCC hos barn under 1 år med gallegangsatresi. (42, 43)

<b>Komplikasjoner</b>	<b>Insidens/Årsak</b>
Ascenderende kolangitt	40-93%. (41)
Portal hypertensjon	Tilstede i varierende grad hos alle ved diagnosetidspunktet og signifikant portal hypertensjon utvikles hos 34-76 %. (1)
Øsofagusvaricer	50 % av alle overlevende ved 5 år. Av disse får 10-15 % gastrointestinal blødning. (44)
Levercirrhose med påfølgende transplantasjon	13 års overlevelse med nativ lever på 80% etter vellykket Kasai, og totalt 43,8%. (34)
Hypersplenisme	Som følge av portal hypertensjon
Anemi	Som følge av redusert leverfunksjon (redusert lagringskapasitet og redusert syntesefunksjon av transferrin). (13)
Hepatopulmonært syndrom	Som følge av vasoaktive metbolitter. (1)
Hepatocellulært carcinom	Ukjent men en studie angir 0,73-2,44 % hos den levertransplanterte andelen. (42)
Cystisk dilatasjon av intrahepatiske galleveier	11,3%. (30)
Koagulopati	Vit K mangel. (31)
Redusert beintetthet	Vit D mangel. (31)
Neuropati	Vit E mangel. (31)

Oversikt over komplikasjoner post Kasai. Tabell 9.0

## 10.0 Oppfølging

Selv om flesteparten av langtidsoverlevende gallegangsatresi-pasienter lever et liv med god kvalitet kan enkelte få komplikasjoner som nevnt i oppgaven. Kolangitt er en vanlig komplikasjon selv etter fylte 20 år. Portal hypertensjon er også en annen sen komplikasjon. Endoskopisk behandling for øsofagale varicer og partiell milt embolisering for hypersplenisme er effektivt så lenge leverens funksjonsreserve er bevart. På den annen side er behandling for intrapulmonære vaskulære sykdommer, inkludert hepatopulmonært syndrom, vanskelig. Graviditet og fødsel utøver et ekstra stress og kan potensielt føre til leversvikt hos kvinnelige pasienter. Selv veldig langtidsoverlevende bør monitoreres nøye med tanke på leverfunksjon, portal hypertensjon og kolangitt. (45) Som nevnt har også pasienter med kronisk leversykdom og cirrhose økt sjangse for å utvikle maligne levertumorer i nativ lever selv om den eksakte prevalensen er ukjent. Derfor bør denne pasientgruppen følges opp med ultralyd og prøver på AFT, selv hos stabile langtidsoverlevende. (24)

Hele kroppen påvirkes hvis leveren fungerer dårlig. Både allmenntilstand og mer spesifikke funksjoner rammes. Det er vanlig for både barn og voksne å ha mindre utholdenhet, dårligere konsentrasjon, samt å bli unormalt trette og slitne. Tilrettelagt fysisk aktivitet eller fysioterapi er nyttig for mange. Kløe kan gå utover søvn og konsentrasjon, og vil kreve omfattende behandling og hudpleie. Barn som har gjennomgått en Kasai-operasjon eller levertransplantasjon, kan trenge tilrettelegging og oppfølging i barnehage og skole. Henvisning til PPT vil være tilrådelig. (4)

## 11.0 Diskusjon

Som nevnt i innledningen ønsket jeg å sammenligne data fra ulike studier med tanke på behandlingsalternativer og resultater av ulik behandling og sammenligne tall med tanke på overlevelse med nativ lever.

De studiene jeg har sett på er motsigende med tanke på alder ved operasjonstidspunkt som ansees som optimalt. Flere studier og faglitteratur hevder at tidlig operasjon er nødvendig for godt resultat postoperativt med tanke på gallesekresjon og behovet for

levertransplantasjon i voksen alder. Andre hevder igjen at dette ikke er tilfellet og ikke gjeldende for barn med isolert gallegangsatresi (altså uten malformasjoner).

De motsigende resultatene kan skrive seg fra utvelgelsesprosessen. Noen studier er presise og deler inn grupperinger for gallegangsatresi uten andre malformasjoner og gallegangsatresi med malformasjoner mens i andre studier nevnes ikke denne utvelgelsen. Ulike variabler med tanke på hva man ser etter kan også være med på å bestemme resultatet. Andre faktorer som spiller inn på resultatene er: operasjon i eller utenfor medisinske senter, kirurgens erfaring, postoperativ behandling og oppfølging. Det kan være vanskelig å skille de ulike behandlingalternativene fra hverandre for å definere hvilke tiltak som har effekt. Store studier må tenkes å gi mer riktige konklusjoner enn små studier og da kan det peke i retning av at tidlig operasjon synes å være avgjørende.

I lys av det jeg nå har lest kan det tenkes at optimalt operasjonstidspunkt må ses i sammenheng med tilstandens alvorlighetsgrad. Ut fra egen erfaring med mitt tantebarn som ble operert på dag 92, som da ansees som sent, kan man kanskje tenke seg at hennes grunnsykdom ikke var like alvorlig, da hun hadde gode postoperative resultat og oppfattes som frisk i dag. På hvilken tidspunkt etter fødselen blir gallegangene helt tett? Trolig varierer progresjonstidspunktet til komplett gallestase mellom ulike individer og før man kartlegger årsaken til denne prosessen vil det være vanskelig å fastslå på hvilket tidspunkt sykdommen opptrer og progredierer.

Det er heller ingen enighet om varigheten av lengden på antibiotikabehandling postoperativt og dette må trolig beregnes ut fra resultat fra relevante prøver som er tatt og svar på disse. Foreligger det en infeksjon eller ikke og har man kjent agens og fokus eller ikke.

UDCA og steroider er tenkt å forbedre gallesekresjon, vektøkning og redusere nivåer av gallesyrer og bilirubin. Flere studier peker i retning av at dette kan stemme på kort sikt. Ingen studier sier noe om effekten på lang eller intermediær sikt og om behandling reduserer behovet for levertransplantasjon. Det er heller ingen konsensus om hvor store doser steroider som skal gis eller over hvor lang periode. Her må man veie nytteverdi opp mot risiko ved behandling. Det vil være etisk uriktig å gjøre et prospektivt studie der man velger å avstå fra behandling som har vist seg å ha effekt for så å undersøke

langtidseffektene ved avstått behandling. Flere av de samme studiene sammenligner steroidbehandling og behandling med UDCA mot standard behandling uten videre å definere hva som ligger i standard behandling. Hvis man avstår fra steroider og UDCA er det slik som jeg ser det bare antibiotika og ernæringsveiledning med substitusjon igjen.

Overlevelse med nativ lever henger sammen med graden av leverskade ved operasjonstidspunkt, alder ved operasjon og postoperativ behandling, da med tanke på antibiotika, steroider, UDCA og ernæring. Det er vanskelig å gjøre retrospektive studier som kan si noe om hvilke faktorer som er av størst betydning. Man ser allikevel at etter at disse behandlingsmetodene er tatt i bruk øker overlevelse med nativ lever til voksen alder.

Sett i lys av at gallegangsatresi er en sjelden sykdom og ikke har vært behandlet vellykket før ved utgangen av 1960 årene gjenstår det ennå å se langtidseffekten av ulike behandlingsvalg, både med tanke på operasjon og medikamenter. Flere studier nevner overlevelse med nativ lever til voksen alder uten å definere hva man mener med voksen alder. De fleste opererer med grenser på 5 og 10 år. De eldste overlevende med gallegangsatresi per i dag er i tidlig 40 årene. Slik jeg ser det vil man se de virkelige langtidseffektene med tanke på operasjonstidspunkt, kirurgisk ekspertise og medikamentell behandling om kanskje nye 40 år. Da har det vokst opp en generasjon behandlet med dagens metoder og kunnskap.

Når det gjelder postoperativt resultat og leveutsikter kan man også tenke seg at compliance, sosioøkonomiske og psykososiale faktorer spiller en rolle. Får barna den medisinen som er foreskrevet av legen? Har foreldrene oppfattet viktigheten av behandlingen og at behandling skal gis også når barnet virker/er friskt? Det er viktig at foreldrene forstår viktigheten av behandling og oppfølging for at barnet skal ha gode forutsetninger for å leve et liv med god kvalitet. Samtidig kan det å leve med en kronisk sykdom også innebære at barnet blir behandlet annerledes, som for eksempel: "Nei det kan ikke hun gjøre for hun er jo syk". Å bli behandlet som om man er syk eller annerledes har innvirkning på egen oppfatning av sykdom og påvirker valg man gjør for hvordan man skal leve livet sitt. Dette er et stort tema og jeg vil ikke gå videre inn på det i oppgaven men ønsker å belyse denne problemstillingen da jeg tenker det kan være

andre faktorer enn operasjonstidspunkt og medikamentell behandling som bidrar til gode postoperative resultater. Kanskje kan det være sunt å ha søsken? Søsken som ikke har kroniske sykdommer kan tenkes å bidra til at livet er så normalt som mulig, at fokuset ikke er konstant rettet mot den ”syke”, samt at man kan se opp til søsken. Kanskje bidrar søsken til en generell økt velvære og tilfredshet som igjen kan spille inn på immunsystemet og infeksjonsrate samt psykomotorisk utvikling. Dette er faktorer som kan være vanskelig å kvantifisere. Kanskje kunne man sett på postoperative resultater og psykomotorisk utvikling hos barn operert for gallegangsatresi som har søsken.

Ettersom behandlingen for denne tilstanden er blitt bedre og langtidsoverlevende øker i antall møter man nye utfordringer. Redusert fysisk yteevne, konsentrasjonsvansker på skole og jobb og pruritus er temaer som trengs å belyses ytterligere for å finne gode behandlinger som øker livskvaliteten til denne pasientgruppen.

## 12.0 Konklusjon

Etter gjennomgang av de ulike studiene har jeg sett at det er konsensus om at for best mulig resultat og minst diskrepans mellom operasjonsresultatene bør pasienter med gallegangsatresi opereres ved sykehus/senter som behandler minst 5 tilfeller årlig. Angående medikamentell behandling har jeg ikke klart å komme fram til et standardisert behandlingsregime som er foretrukket og konkluderer derfor med at denne behandlingen må vurderes ut fra pasientens tilstand både pre- og postoperativt.

Flere studier er små eller relativt små og dette gjør det vanskelig å konkludere med noe sikkert ut fra resultatene. Det er nødvendig med ytterligere forskning gjennom multisenterstudier for å samle nok data til gode studier. Behandlingen som utføres i dag ved senter/sykehus med kompetanse og erfarne kirurger innenfor gallegangsatresi gir et godt grunnlag for studier i fremtiden.

Årsakene til den destruktive prosessen er fremdeles ukjent. Videre forståelse av patogenese er en kritisk nødvendighet for å forhindre utvikling og for å utvikle nye og



mer effektive behandlingsstrategier som stopper skaden av gallegangene før det får klinisk ukorrigerbare konsekvenser. Sjeldenheten av gallegangsatresi forhindrer store definitive studier men det fins registre i USA og Europa som samler data og gir en plattform til kunnskap om epidemiologi, historie, patogenese og utfall.

## 13.0 Referanseliste

1. Walker AW, Goulet O, Kleinmann RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR. Pediatric gastrointestinal disease. 4 ed. Canada 2004.
2. Dalland O. Metode og oppgaveskriving for studenter. 4 ed: Gyldendal AS; 2008.
3. Rikshospitalet. Rikshospitalets infobrosjyre om Gallegangsatresi. Available from: <https://http://www.sjeldnediagnoser.no>.
4. Gallegangsatresi. Universitetssykehuset Oslo; 2011; Available from: <http://www.sjeldnediagnoser.no>.
5. Silveira TR, Salzano FM, Donaldson PT, Mieli-Vergani G, Howard ER, Mowat AP. Association Between HLA and Extrahepatic Biliary Atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1993;16(2):114-7.
6. Lachaux A, Descos B, Plauchu H, Wright C, Louis D, Raveau J, et al. Familial Extrahepatic Biliary Atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1988;7(2):280-3.
7. Muraji T, Suskind DL, Irie N. Biliary atresia: a new immunological insight into etiopathogenesis. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2009;3(6):599-606. Epub 2009/11/26.
8. Sharma MS, Poddar U. Biliary atresia and cytomegalovirus infection. *Indian pediatrics*. 2012;49(2):159. Epub 2012/03/14.
9. Shih H, Lin T, Chuang J, Juo S, Huang F. P0192 Promoter Polymorphism of the Cd14 Endotoxin Receptor Gene Is Associated With Biliary Atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2004;39:S131.
10. Irie N, Muraji T, Hosaka N, Takada Y, Sakamoto S, Tanaka K. Maternal HLA class I compatibility in patients with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(4):488-92. Epub 2009/07/11.
11. Guyton AC, Hall JE. *Medical Physiology*. 11 ed. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2006.
12. Øyri A. *Norsk medisinsk ordbok*. 8 ed: Det norske samlaget; 2007.
13. Stokke O, Hagve T-A. *Klinisk biokjemi og fysiologi*. 3 ed. Oslo: Gyldendal Norsk Forlag 2007.
14. Sanengen T, Bentsen BS. Gult spedbarn eldre enn 14 dager (prolongert ikterus). 2010; Available from: [legeforeningen.no](http://legeforeningen.no).
15. Ytrebø LM, Klepstad P. Intensivbehandling av voksne med leversvikt. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2010;130(16):1609-13.
16. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. *Hepatic Physiology & Anesthesia*. *Clinical Anesthesiology*. 4 ed: McGraw-Hill Companies, Inc.; 2006.
17. Cartledge P, McClean P. Prolonged jaundice in infants. *Community practitioner : the journal of the Community Practitioners' & Health Visitors' Association*. 2009;82(5):36-7. Epub 2009/06/02.
18. Hay WW, Levin MJ, Sondheimer JM, Deterding RR. *Current Diagnosis & Treatment: pediatrics*. In: McGraw-Hill Companies I, editor. 2011.
19. Markestad T. *Klinisk pediatri*. 2 ed: Fagbokforlaget Vigmostad & Bjørke AS; 2009.
20. Klingenberg C. Tidlig ikterus (første 7-10 dager). [Metodebok i nyfødttmedisin]; Available from: <http://www.helsebiblioteket.no>.
21. Chardot C. Biliary Atresia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2006.
22. Walker AW, Goulet O, Kleinmann RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IR. *Pediatric gastrointestinal disease*. 4 ed. Canada 2004.
23. Ming-Wei L, Mei-Hwei C, Shu-Chien H, Hey-Chi H, Cheng-Tau S, Chuan-Lian K, et al. Differential Diagnosis of Extrahepatic Biliary Atresia from Neonatal Hepatitis: A Prospective Study. *Journal of pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 1994;18(2):121-7.
24. Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia. *Lancet*. 2009;374(9702):1704-13. Epub 2009/11/17.

25. Chardot C. Treatment for Biliary Atresia in 2003. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2003;37(4):407-8.
26. Davenport M, De Ville de Goyet J, Stringer MD, Mieli-Vergani G, Kelly DA, McClean P, et al. Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999-2002). *Lancet*. 2004;363(9418):1354-7. Epub 2004/04/28.
27. Brunnicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al. *Schwartz's Principles of Surgery*. 9 ed: The mcGraw-Hill Companies, Inc. ; 2010.
28. 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(3):606-11. Epub 1999/08/26.
29. 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. *Annals of surgery*. 1997;226(3):348-53; discussion 53-5. Epub 1997/10/27.
30. Lai HS, Chen WJ, Chen CC, Hung WT, Chang MH. Long-term prognosis and factors affecting biliary atresia from experience over a 25 year period. *Chang Gung medical journal*. 2006;29(3):234-9. Epub 2006/08/24.
31. Kelly DA, Davenport M. Current management of biliary atresia. *Archives of disease in childhood*. 2007;92(12):1132-5. Epub 2007/09/20.
32. Wong K, Chung P, Chan I, Lan L, Tam P. Performing Kasai Portoenterostomy Beyond 60 Days of Life Is Not Necessarily Associated With a Worse Outcome. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2010;51(5):631-4. 10.1097/MPG.0b013e3181e8e194.
33. Davenport M, Caponcelli E, Livesey E, Hadzic N, Howard E. Surgical outcome in biliary atresia - Etiology affects the influence of age at surgery. *Annals of surgery*. 2008;247(4):694-8.
34. McKiernan PJ, Baker AJ, Lloyd C, Mieli-Vergani G, Kelly DA. British paediatric surveillance unit study of biliary atresia: outcome at 13 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(1):78-81. Epub 2009/01/28.
35. Howard ER, MacLean G, Nio M, Donaldson N, Singer J, Ohi R. Survival patterns in biliary atresia and comparison of quality of life of long-term survivors in Japan and England. *Journal of pediatric surgery*. 2001;36(6):892-7. Epub 2001/05/31.
36. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Golmard J, Reding R, et al. Is the Kasai operation still indicated in children older than 3 months diagnosed with biliary atresia? *The Journal of pediatrics*. 2001;138(2):224-8. Epub 2001/02/15.
37. Scholz T, Karlsen TH, Sanengen T, Schrupf E, Foss A. Levertransplantasjon i Norge gjennom 25 år. *Tidsskrift for Den norske legeforening*. 2009;129(24):2587-92.
38. Angulo P. Use of ursodeoxycholic acid in patients with liver disease. *Current gastroenterology reports*. 2002;4(1):37-44. Epub 2002/02/05.
39. Braegger C. Adjuvant Medical Therapies After Portoenterostomy for Biliary Atresia: Time for a Randomized Controlled Trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2003;37(5):634-5.
40. Sarkhy A, Schreiber RA, Milner RA, Barker CC. Does adjuvant steroid therapy post-Kasai portoenterostomy improve outcome of biliary atresia? Systematic review and meta-analysis. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2011;25(8):440-4. Epub 2011/09/14.
41. Luo Y, Zheng S. Current concept about postoperative cholangitis in biliary atresia. *World journal of pediatrics : WJP*. 2008;4(1):14-9. Epub 2008/04/12.
42. Kim JM, Lee SK, Kwon CH, Joh JW, Choe YH, Park CK. Hepatocellular carcinoma in an infant with biliary atresia younger than 1 year. *Journal of pediatric surgery*. 2012;47(4):819-21. Epub 2012/04/14.
43. Hadzic N, Quaglia A, Portmann B, Paramalingam S, Heaton ND, Rela M, et al. Hepatocellular carcinoma in biliary atresia: King's College Hospital experience. *The Journal of pediatrics*. 2011;159(4):617-22 e1. Epub 2011/04/15.
44. Mieli-Vergani G, Vergani D. Biliary atresia. *Seminars in immunopathology*. 2009;31(3):371-81. Epub 2009/06/18.

45. Nio M, Wada M, Sasaki H, Kazama T, Nishi K, Tanaka H. [Complications in long-term survivors of biliary atresia]. *Nihon Geka Gakkai zasshi*. 2009;110(4):195-8. Epub 2009/08/12.