

Dipartimento per la Salute
della Donna e del Bambino



**Universitätsklinikum
Tübingen**



Colestasi Intraepatica Familiare Progressiva

PFIC

Informazioni per genitori e pazienti



**European
Reference
Network**

for rare or low prevalence
complex diseases



Network
Hepatological Diseases
(ERN RARE-LIVER)

Traduzione: Dr. Mara Cananzi, Dr. Chiara Bergamo, Dr. Gloria Lanzoni; Azienda
Ospedaliera Università di Padova

Autori: Anna Baumgarten-Heepe, Dr. Ekkehard Sturm

Gastroenterologia pediatrica/Epatologia
Ospedale pediatrico di Tübingen

Hoppe-Seyler-Str.1 | 72076 Tübingen, Germania

Illustrazioni di Johanna Heepe (7 anni)

29 Luglio 2020



**Universitätsklinikum
Tübingen**

Care famiglie dei bambini affetti da PFIC, cari bambini affetti da PFIC,

Probabilmente avete recentemente ricevuto una diagnosi, presunta o confermata, di una patologia chiamata colestasi intraepatica familiare progressiva (PFIC).

Con questo opuscolo illustrativo vorremmo fornirvi informazioni su ciò che accade nei pazienti con PFIC, sulle procedure utili per la diagnosi e sulle terapie disponibili. Ulteriori informazioni e supporto possono essere ottenuti dall'equipe del vostro ospedale di riferimento con esperienza in epatologia pediatrica o adulta.

Contenuto

1. COS'È LA PFIC?	1
2. COME FUNZIONA IL FEGATO SANO FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.	
3. I PRIMI SINTOMI	4
4. PATOGENESI ED EVOLUZIONE DELLA PFIC	5
5. COSA PUO' FARE IL MEDICO? – DIAGNOSI E TERAPIA	9
6. COSA POSSIAMO FARE COME GENITORI?	13
7. CHI PUO' ESSERE DI AIUTO?	15
8. GLOSSARIO	16
9. BIBLIOGRAFIA	19

1. Cos'è la PFIC?

La PFIC è causata da rari difetti genetici e solo 1 bambino su 50.000-100.000 ne soffre.

Nei pazienti con PFIC il trasporto dei componenti della bile dal fegato all'intestino è alterato con conseguente accumulo dei componenti biliari nel fegato e nel sangue. In molti casi le conseguenze di questa patologia si limitano esclusivamente ad importante prurito.

In altri casi al prurito si possono associare altri sintomi come ittero, scarsa crescita, cirrosi epatica, insufficienza epatica e tumori epatici.

PFIC = colestasi intraepatica familiare progressiva

PFIC Tipo 1-3 = diverse malattie causate da diversi difetti genetici

La diagnosi di PFIC avviene più spesso in età pediatrica. I casi più lievi sono spesso identificati quando il soggetto è già in età scolare, adolescente o, addirittura, adulto (anche se questo avviene raramente).

La gravità dei sintomi, il decorso della malattia e le opzioni di trattamento variano da persona a persona. Tuttavia, ci sono terapie farmacologiche che possono aiutare a gestire i sintomi e rallentare la progressione di malattia.

Il trapianto di fegato è attualmente l'unico trattamento curativo.

In futuro, la terapia genica sarà probabilmente un'altra valida opzione.

2. Come funziona il fegato sano

Il fegato è l'organo più importante nei processi metabolici del nostro corpo. I nutrienti assorbiti durante la digestione vengono trasportati dall'intestino al fegato attraverso la vena porta e quindi processati e scomposti. Alcuni di questi sono poi conservati nel fegato (ad esempio le vitamine liposolubili).

Il fegato produce anche le proteine plasmatiche del sangue, che sono importanti sia per il trasporto delle sostanze in circolo, che per il buon funzionamento del sistema immunitario e della coagulazione.

I prodotti finali del metabolismo e le sostanze di scarto vengono processati nel fegato, in modo da poter essere rimossi dall'organismo (escrezione). Il fegato svolge quindi un ruolo importante nella detossificazione dalle sostanze nocive.

Il fegato è anche la ghiandola più grande del corpo e si occupa quindi di produrre la bile, che viene rilasciata direttamente nell'intestino tenue per aiutare la digestione o, se non necessario, conservata nella cistifellea per essere secreta al bisogno.

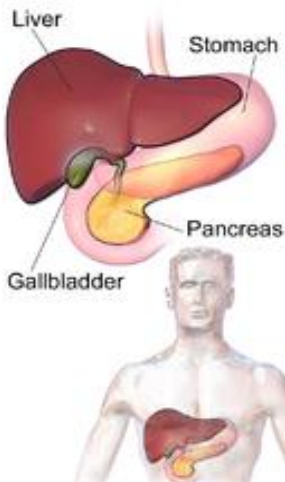


Figura 1: Anatomia di fegato (liver) e cistifellea (gallbladder)

La bile è un liquido che contiene grandi quantità di sostanze chiamate acidi biliari, sintetizzati nel fegato a partire dal colesterolo, un grasso corporeo molto importante.

All'interno di questo liquido si trova anche la bilirubina, che dà alla bile un colore tipicamente giallo-verdastro. La bilirubina è un prodotto di degradazione dei globuli rossi ed è normalmente escreta attraverso le feci. La bile è necessaria per l'assorbimento di grassi e vitamine liposolubili (A, D, E e K) nell'intestino tenue.

Per evitare di dover produrre continuamente nuovi acidi biliari, una grande percentuale di bile viene riassorbita nella parte terminale dell'intestino tenue (ileo) e ricondotta al fegato tramite il circolo sanguigno, in modo che possa essere nuovamente utilizzata (circolazione entero-epatica).

Una piccola parte della bile viene invece escreta attraverso le feci e con essa i prodotti di scarto come la bilirubina o le sostanze tossiche.

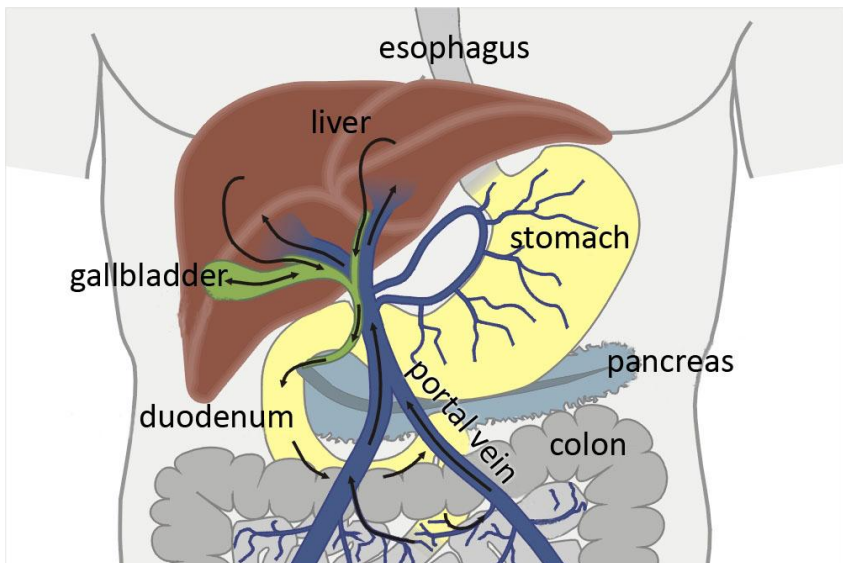


Figura 2: Circolazione entero-epatica

3. I primi sintomi

Di solito i genitori portano il loro bambino dal medico per la prima volta perchè notano sulla cute la presenza di graffi e segni di grattamento.

Poiché la PFIC è rara, può non essere subito riconosciuta dal medico curante e può essere scambiata all'inizio con una malattia cutanea come la dermatite atopica. Bambini e adulti con grave PFIC possono soffrire di prurito estremamente disturbante e continueranno a graffiarsi anche fino a farsi male.

Questo può portare a disturbi del sonno, irritabilità e conseguente stanchezza.



I bambini gravemente colpiti possono anche giungere all'attenzione del medico curante nella prima infanzia dopo comparsa di ittero prolungato.

Avete notato che vostro figlio non cresce come dovrebbe per la sua età?

Anche questo sintomo potrebbe essere motivo di visita presso il medico.

La scarsa crescita può essere legata ad alterata funzione del fegato, che porta a scarso assorbimento di grassi e vitamine liposolubili, indispensabili per la corretta crescita del bambino.

4. Patogenesi ed evoluzione della PFIC

La PFIC è causata da rari difetti genetici e si verifica solo quando un bambino eredita una mutazione (mutazioni; indicate in rosso nella figura 3) da parte di entrambi i genitori.

Se entrambi i genitori sono sani, ma ciascuno ha una variante in uno dei geni coinvolti nell'insorgenza delle PFIC, il rischio che il bambino sviluppi una PFIC è $\frac{1}{4}$, cioè il 25% (Figura 3).

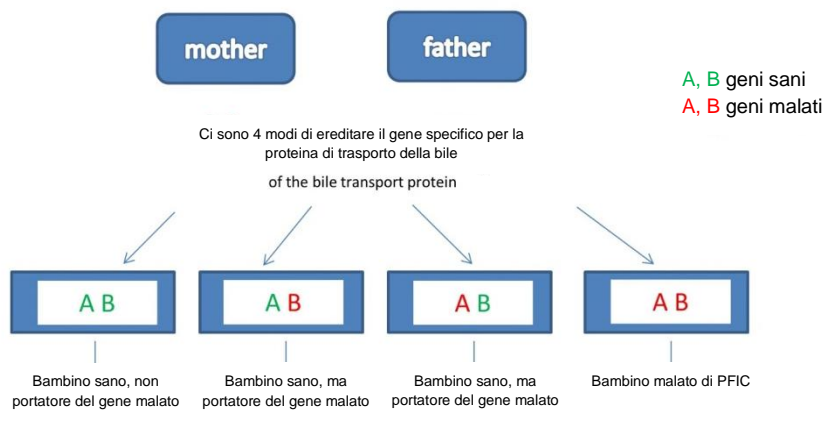


Figura 3: Schema di trasmissione genetica della mutazione PFIC dai genitori ai figli

Lo stato di *portatore* (

Figura 3) significa che la persona è sana nella maggior parte dei casi, ma che in alcune situazioni potrebbe sviluppare sintomi di PFIC (ad esempio durante la gravidanza, in concomitanza di un'infezione grave o in caso di intolleranza ad alcuni farmaci).

Finora sono stati descritti 3 tipi principali di PFIC, ma ci sono in realtà più sottotipi e si prevede che in futuro ne vengano identificati altri. Le tipologie di PFIC differiscono a seconda delle proteine di trasporto alterate (Figura 4). Questo a sua volta influenza i sintomi e la loro gravità.

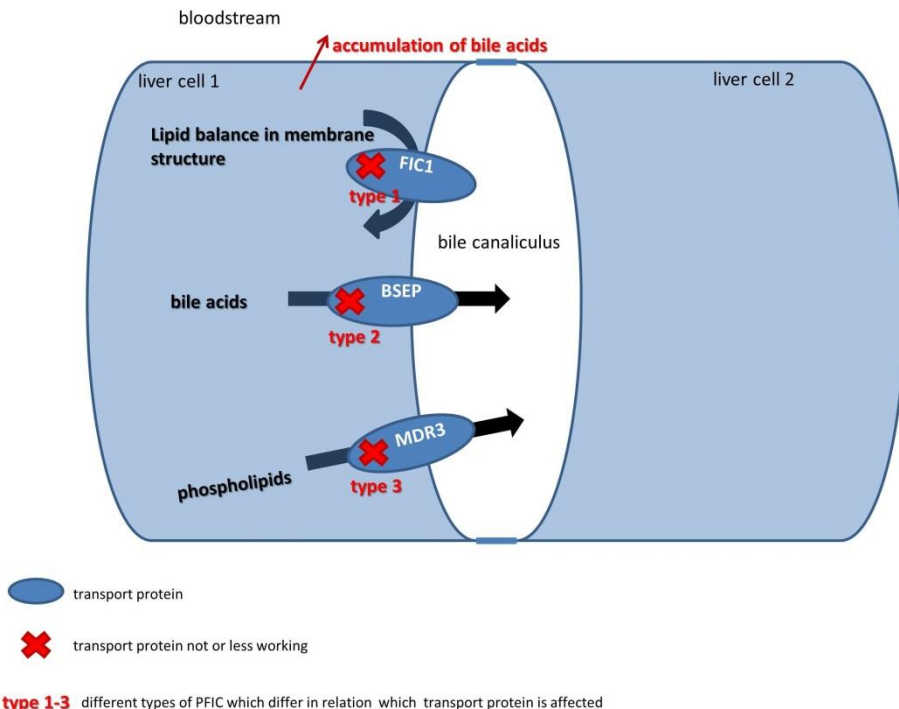


Figura 4: Proteine di trasporto alterate e tipo di PFIC associata (raramente le proteine coinvolte nella PFIC sono diverse da quelle indicate in Figura)

In tutte e tre le tipologie di PFIC sono alterati la formazione della bile ed il suo trasporto nei dotti biliari, ciò fa sì che gli acidi biliari rimangano nelle cellule epatiche e vengano riversati nel flusso sanguigno causando un prurito diffuso ed insistente.

Gli acidi biliari sono nocivi anche per le cellule epatiche e le aree limitrofe. Di conseguenza, nelle zone del fegato dove questi si accumulano, si formano delle zone cicatriziali che danno origine ad un processo di fibrosi epatica. L'ittero (un colore giallastro della pelle e delle sclere, la parte dell'occhio che normalmente è bianca) è un segno dell'accumulo di bilirubina nel sangue e nei tessuti.

A causa dell'alterato circolo della bile, nelle PFIC i grassi e le vitamine liposolubili (A, D, E e K) sono assorbiti meno facilmente, compromettendo così la crescita del bambino.

I grassi che non vengono assorbiti arrivano intatti e non processati fino all'intestino crasso e le feci ricche di questi grassi hanno tipicamente un aspetto più chiaro e untuoso (steatorrea). In alcuni casi si può verificare anche diarrea.

Le carenze vitaminiche possono causare ulteriori sintomi e segni (Tabella 1).

Tabella1: Vitamine liposolubili e conseguenze della loro carenza

Vitamina A	Alterazioni della vista (cecità notturna), suscettibilità alle infezioni
Vitamina E	Disturbi della coordinazione e disturbi dello sviluppo del sistema nervoso
Vitamina D	Rachitismo (indebolimento delle ossa)
Vitamina K	Sanguinamenti (in genere gengivali o epistassi), in casi gravi sanguinamento cerebrale



All'inizio della malattia la condizione di fibrosi epatica può essere reversibile, ma nei casi molto gravi tende a progredire in cirrosi epatica. Questo stato di malattia è caratterizzato dalla presenza di cicatrici che alterano la funzione del fegato ed è raramente reversibile.

In presenza di cirrosi epatica, può verificarsi un aumento della pressione a livello della vena porta (ipertensione portale), che può comportare un aumento di dimensioni della milza ed un aumento della pressione di alcuni vasi sanguigni venosi (varici) che si trovano nella parte inferiore dell'esofago o nello stomaco. Queste varici possono andare incontro a sanguinamento, che si può manifestare con episodi di vomito di sangue.

In presenza di cirrosi, si può anche verificare un accumulo di liquido a livello della cavità addominale, chiamato ascite.

In alcuni bambini la fase più grave di malattia, caratterizzata da insufficienza epatica, può essere raggiunta anche prima dell'età di 10 anni, rendendo necessario un trapianto di fegato.

In rari casi la PFIC può anche essere responsabile della comparsa di neoplasie al fegato.

5. Cosa può fare il medico?— Diagnosi e terapia

Può richiedere molto tempo prima che la PFIC sia chiaramente identificata. La rete ERN RARE-LIVER con i suoi centri in tutta Europa sta lavorando per rendere la diagnosi più rapida in modo da iniziare al più presto una terapia appropriata.

Come primo passo diagnostico viene eseguito un **prelievo di sangue** per analizzare gli indici epatici (bilirubina, enzima GGT, acido biliare sierico, profilo coagulativo, albumina). Tali prelievi verranno ripetuti periodicamente per monitorare l'andamento della malattia.

Viene eseguita inoltre un'**ecografia dell'addome completo** per determinare le dimensioni del fegato e della milza e per valutare se il flusso di sangue al fegato risulta adeguato. Può essere richiesta una **densitometria ossea** per valutare se la densità ossea è ridotta a causa della carenza di vitamina D.

Per una più precisa determinazione del danno epatico si rende necessario eseguire una **biopsia epatica**, in cui viene prelevato un piccolissimo cilindro di tessuto del fegato che poi verrà analizzato al microscopio. La biopsia epatica viene eseguita in regime di ricovero e in sedazione, cioè previa somministrazione di farmaci che fanno addormentare il bambino e permettono di non percepire il dolore. I rischi della procedura sono bassi per la maggior parte dei pazienti. Qualora si renda necessario eseguire questo esame, i medici curanti forniranno in anticipo informazioni più dettagliate a riguardo.

Per determinare il tipo di PFIC, viene effettuato un **test genetico**, ossia l'analisi di una piccola parte del DNA, detto gene, che nella malattia viene mutato. Per la conferma della trasmissione familiare della malattia può essere richiesto l'esame genetico anche nei genitori. L'esito dell'esame richiede almeno due settimane.

Una volta ottenuta la diagnosi di PFIC **la terapia** viene adeguata in base alla sintomatologia del bambino, e vede come scopi principali quelli di alleviare i sintomi e di cercare di rallentare la progressione della malattia.

Farmaci frequentemente usati nella PFIC:

- **Acido ursodeossicolico**
- **Vitamine liposolubili (A, D, E, K)**
- **Rifampicina (uso off-label)**
- **Inibitori dell'assorbimento ileale degli acidi biliari**

Il primo obiettivo di trattamento è quello di **alleviare il prurito**, sintomo particolarmente stressante e fastidioso, riducendo la concentrazione di sali biliari nel sangue. Nelle fasi iniziali viene utilizzato l'acido ursodeossicolico e può essere usata anche la rifampicina. Entrambi questi farmaci migliorano il trasporto biliare e il metabolismo con la secrezione biliare nelle feci.

Si segnala che la rifampicina ad oggi non è stata specificamente testata e approvata dalle agenzie di regolamentazione nella PFIC, e il suo uso viene considerato „off-label“.

Recentemente sono stati eseguiti degli studi clinici in cui sono stati testati due nuovi farmaci per il trattamento della PFIC, che inibiscono la ricaptazione degli acidi biliari nell'intestino permettendo loro di essere escreti con le feci, riducendo così il sovraccarico di acido biliare nel fegato. Questi farmaci appartengono al gruppo dei cosiddetti inibitori del trasportatore ileale degli acidi biliari (IBAT, Ileal Bile Acid Transporter).

Infine, a seconda delle mutazioni identificate in lei o nel suo bambino, possono essere proposti farmaci mirati volti a correggere le conseguenze delle mutazioni (farmacoterapia mirata), ad oggi in sperimentazione clinica.

Si rende necessaria la supplementazione di **vitamine liposolubili** (A, D, K, E) per via orale/endovenosa visto lo scarso assorbimento intestinale.

I bambini con PFIC, per la mancanza di sali biliari nell'intestino, hanno difficoltà nell'assorbimento dei grassi.

Per un adeguato apporto nutrizionale e un'adeguata crescita ponderale e staturale viene prescritta una **dieta speciale** caratterizzata da alimenti con grassi a media catena (MCT) che non richiedono i sali biliari per l'assorbimento.

Spesso i bambini con PFIC presentano inappetenza, rifiutano cioè di alimentarsi non permettendo di assumere una dieta adeguata. In questo caso è necessario posizionare un **sondino nasogastrico**, cioè un tubicino inserito dal naso che arriva fino allo stomaco, da cui introdurre i nutrienti.

Se la terapia farmacologica non riesce a controllare i sintomi e la malattia si possono prendere in considerazione le **opzioni chirurgiche**, che sono la diversione biliare e il trapianto di fegato.

Nell'intervento di **diversione biliare** ci sono due diversi metodi:

-il metodo di diversione biliare esterna in cui una parte di intestino tenue viene isolata e messa in comunicazione da una parte con la cistifellea (che contiene la bile) e dall'altra con la parete addominale, creando una stomia. In questo modo la bile dalla cistifellea può essere portata all'esterno e viene di solito raccolta in una sacca (Figura 5);

-il metodo di diversione biliare interna in cui la parte di intestino tenue che viene isolata mette in comunicazione la cistifellea con il colon, in cui i sali biliari non vengono assorbiti.

Questo intervento in entrambi i casi riduce l'assorbimento dei sali biliari a livello dell'intestino tenue in modo che non ritornino nel sangue o nel fegato.

Prima della pianificazione dell'intervento verranno fornite dettagliate informazioni in merito ai rischi e ai benefici da parte dei medici curanti.

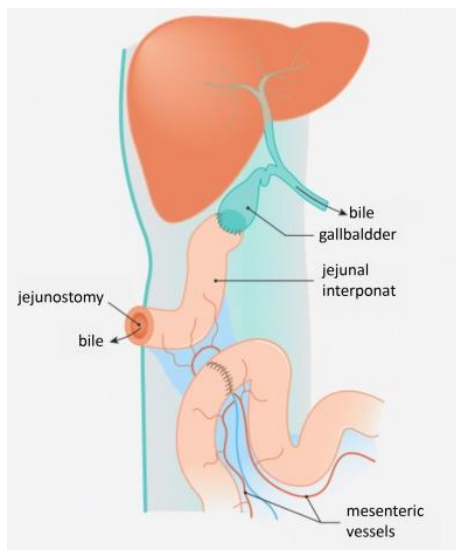


Figura 5 : Drenaggio esterno della bile mediante confezionamento di stomia a livello della parete addominale.

L'altra opzione chirurgica che viene proposta in caso di prurito grave o di malattia epatica grave è il **trapianto di fegato**, che consiste nel sostituire il fegato malato del bambino con una porzione di fegato di un donatore vivente sano o da un donatore deceduto con un fegato sano.

Dopo questo tipo di intervento i bambini non presentano più i sintomi, con una buona qualità di vita, tuttavia dovranno prendere farmaci immunosoppressivi tutta la vita per evitare che il nuovo fegato venga rigettato dal corpo e possono presentarsi delle complicazioni dopo l'intervento.

Pertanto questa opzione terapeutica viene presa in considerazione dopo un'attenta analisi di vantaggi e svantaggi per il bambino, e in tal caso vi verranno fornite informazioni approfondite da parte di tutto il team multidisciplinare che ha in carico il bambino e voi come famiglia.



6. Cosa possiamo fare noi come genitori?

Il prurito è probabilmente il sintomo più fastidioso della PFIC, che ha implicazioni sull'intera famiglia, ma ci sono dei piccoli accorgimenti che possono dare sollievo al vostro bambino:

- Utilizzare creme idratanti e raffreddare la pelle con acqua tiepida;
- Utilizzare vestiti in cotone, sia per il bambino che per voi genitori, evitando lana e poliestere;
- Mantenere le unghie corte;
- Di notte mettere dei guanti di cotone al vostro bambino, per evitare che si graffi durante la notte;
- Durante il giorno cercare di distrarlo con passeggiate al parco, incontri con i compagni di gioco etc.



Un altro aspetto importante è quello di mantenere una dieta sana ed equilibrata, facendo in modo che il pasto sia un momento rilassante. Se il piccolo ha una dieta speciale fate in modo che si unisca al pasto in famiglia e condivida con voi genitori un bel momento insieme, perché è molto importante per lo sviluppo di abitudini alimentari sane. Se non sono prescritte diete speciali, non ci sono limitazioni particolari alla dieta sia per lei che per il bambino.

E' consigliato continuare l'allattamento materno finché il bambino cresce adeguatamente. Poiché il latte materno presenta acidi grassi a catena più lunga, può essere necessaria un latte con una formulazione speciale contenete grassi MCT per garantire una crescita ottimale.

Se il piccolo per crescere ha bisogno del sondino naso-gastrico, al momento del posizionamento in ospedale verrete educati a come gestire sia il tubicino che la pompa dal team pediatrico, in modo che al ritorno a casa sarete adeguatamente esperti.

Anche se questo tipo di alimentazione può essere inizialmente scoraggiante, considerate che questa permetterà al vostro bambino di ricevere in modo efficace tutta l'energia e le vitamine di cui ha bisogno!

Un aspetto importantissimo è che chi si prende cura del bambino si prenda cura di sé stesso, quindi cercate di mantenere una dieta adeguata senza digiuni, di dormire le ore necessarie e di rilassarvi regolarmente. Se il vostro bambino richiede delle cure particolari e/o assistenza in ospedale, cercate di turnarvi in modo regolare.

Parlare con altri genitori che condividono la vostra esperienza può aiutare.

Dovete ricaricare le batterie per essere un buon supporto per il vostro bambino!



7. Chi può essere d'aiuto?

Ulteriori informazioni sulla cura del bambino sia in ospedale che a domicilio possono essere ottenute dall'équipe pediatrica di gastroenterologia/epatologia ospedaliera.

Se siete alla ricerca di ulteriori informazioni online, affidatevi a informazioni affidabili e aggiornate, fate riferimento a questi siti:

Rete europea di riferimento RARE LIVER:

www.rare-liver.eu (in lingua inglese)

Fondazione per le Malattie Epatiche dei Bambini:

www.childliverdisease.org (in lingua inglese)

Informazioni sulle malattie rare:

<https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/?lng=IT>

Sito del governo italiano delle malattie rare

<https://www.malattierare.gov.it/news/dettaglio/2068>

8. Glossario

Bile

La bile è un liquido composto da acidi biliari, fosfolipidi (ad es. lecitina), bilirubina, elettroliti e acqua, che viene prodotta negli epatociti (cellule del fegato) ed escreta direttamente nell'intestino o conservata nella cistifellea (vedere sotto). La bile è necessaria per la digestione dei grassi.

Bilirubina

Prodotto finale della degradazione dei globuli rossi, escreto attraverso la bile. Il suo colore è giallo. Quando il metabolismo del fegato e/o della bile è disturbato, la bilirubina si accumula nell'organismo e livelli superiori al normale circolano nel flusso sanguigno. È la bilirubina che conferisce il colore giallo a pelle e occhi.

Colestasi

Disturbo in cui il flusso di bile dal fegato all'intestino tenue è diminuito, persistendo nel fegato e dirigendosi nel flusso sanguigno, causando prurito. Meno bile nell'intestino provoca un minore assorbimento dei grassi dalla dieta e porta a scolorimento delle feci che tendono a diventare bianche. La colestasi può essere dovuta a cause di tipo meccanico (ad es. calcoli biliari) o metabolico (interruzione della produzione di biliari).

Circolazione enteroepatica

Sistema fisiologico che consente il riciclo della bile. Gli acidi biliari infatti dal fegato vengono escreti nel duodeno (prima parte dell'intestino tenue), di questi il 95% viene riassorbito nell'ileo (ultima parte dell'intestino tenue), permettendo all'organismo di stare al passo con l'elevata domanda di acidi biliari per digerire i grassi.

Escreto/escrezione

Espellere significa rimuovere dal corpo.

Vitamine liposolubili

Letteralmente „solubili nei grassi“, significa che hanno caratteristiche chimiche simili ai grassi. Sono le vitamine A, D, E e K. Con l'aiuto della bile, queste vengono assorbite allo stesso modo dei grassi e conservate nel fegato.

Cistifellea

La cistifellea conserva la bile. Se il fegato produce più bile di quanto necessario per l'assorbimento del grasso, la bile viene riassorbita dall'intestino nel sangue e poi giunge alla cistifellea.

Difetto genetico/malattia genetica

Anomalia in una o più punti del materiale genetico (DNA), chiamata anche „mutazione genetica“. Può essere determinata da fattori esterni (ad es. radiazioni o nicotina) o intrinseci della persona. I difetti genici possono essere ereditati. Se il gene contiene le informazioni per costruire una proteina con una funzione specifica (come il trasporto attraverso una membrana cellulare), il difetto potrebbe portare alla perdita di tale funzione o ad una proteina meno funzionante.

Ileo

Ultima parte dell'intestino tenue dove la bile è riassorbita.

Prurito

Il prurito è un sintomo estremamente doloroso di PFIC che coinvolge la pelle, in cui il grattamento può essere talmente vigoroso da determinare veri e propri graffi e irritazioni. Può interessare aree circoscritte o tutto il corpo, molto spesso peggiora la notte. Il meccanismo che determina il prurito non è ancora totalmente compreso, ma sembra essere determinato dalla grande quantità di bile nel flusso ematico.

La causa del prurito non è ancora completamente compresa, ma si pensa che sia causata dalla grande quantità di bile nel flusso sanguigno.

Ittero

Colorazione gialla delle sclere e della pelle determinata dall'aumento di concentrazione di bilirubina nel sangue. L'accumulo nei tessuti si evidenzia dapprima nelle sclere degli occhi e quindi nella pelle. Molte sono le cause dell'ittero, nella maggior parte determinate da disturbi del fegato o delle vie biliari.

Stomia

Connessione creata chirurgicamente tra un viscere interno e l'esterno attraverso la pelle. Può essere creata sia per somministrare alimenti/farmaci (es. gastrostomia) oppure per l'escrezione li fluidi corporei (feci, urina, bile) se la modalità fisiologica è compromessa.

9. Riferimenti

- (1) Antiga, Lorenzo D' (Hrsg.):Epatologia pediatrica e trapianto di fegato.— Springer:2019.
- (2) Rodeck, B.;Zimmer, K.-P. (Hrsg.):Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung.2.Auflage. Auflage.Springer:2013
- (3) Slavetinsky, C.J.;Sturm, E.:Störungen der Gallemetabolisation bei Kindern und Jugendlichen, Kinder- und Jugendmedizin:2020
- (4) Sturm, E.:Cause e conseguenze della colestasi
- (5) Rodeck, B.;Zimmer, K.-P. (Hrsg.):Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung.2.Auflage. Auflage.Springer:2013

Riferimenti delle figure presenti nel testo:

Figura 1: Anatomia di fegato (liver) e cistifellea (gallbladder).....3
[Quelle: Blausen.com staff. "Blausen gallery 2014". Wikiversity Journal of Medicine. DOI:10.15347/wjm/2014.010. ISSN 20018762.]

Figura 2: Circolazione entero-epatica.....4
[da: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=324246>]

Figura 3: Schema di trasmissione genetica della mutazione PFIC dai genitori ai figli.....6

Figura 4: Proteine di trasporto alterate e tipo di PFIC associata.....7

Figura 5: Drenaggio esterno della bile mediante confezionamento di stomia a livello della parete addominale..... 13
[da: „Slavetinsky, C.J.; Sturm, E.: Störungen der Gallemetabolisation bei Kindern und Jugendlichen“]