

11237
lej
(4)



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

Hospital Infantil de México " Federico Gómez "

HIPOPLASIA DE CONDUCTOS BILIARES INTRAHEPATICOS.
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
" FEDERICO GOMEZ "

TESIS DE POSGRADO

para obtener el título de especialista en

PEDIATRIA

presenta

DR. HECTOR AHUMADA MALDONADO



Directores de Tesis:

DR. PEDRO VALENCIA MAYORAL

DR. ROBERTO CALVA RODRIGUEZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	PAG.
INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	3
RESULTADOS	4
DISCUSION	13
BIBLIOGRAFIA	18
ANEXOS	21

INTRODUCCION

En los niños la colestasis representa un problema clínico de identificación, clasificación y manejo (1,2). Algunos informes en la literatura mencionan que cerca del 20% de los pacientes que presentan este síndrome, se les puede identificar una causa etiológica (2), el resto presentan dificultades para clasificarlas y generalmente son llamadas: idiopáticas (3,4).

Entre ellas la hepatitis neonatal, la atresia biliar y extrahepática y la hipoplasia de conductos biliares intrahepáticos, plantean uno de los diagnósticos diferenciales más difíciles de resolver en este grupo etario.

Se considera hipoplasia de conductos biliares intrahepáticos (HCBIH), cuando se encuentra una disminución en la relación de conductos biliares interlobulares con los espacios porta. Y se identifica una relación espacio porta - por 10 mm^2 de tejido hepático observado, de 4.5 ± 2.9 (4-7).

El conducto interlobular se encuentra en el centro del espacio porta y está revestido de epitelio cuboide y siempre presenta una luz bien definida, así como su diámetro es de 40 ó más micras (4-7). Normalmente la relación que guarda el conducto interlobular con el espacio porta es de 0.9 a 1.8; y la relación del espacio porta por 10 mm^2 de tejido hepático observado, es de 8.2 ± 4.3 .

La disminución de los conductos en los espacios porta, es suficiente para originar los signos y síntomas que presentan estos niños.

Durante algunos años se le conoció con otros nombres tales como: Obliteración congénita, atresia biliar intrahepática e hipoplasia ductal, principalmente, ya que no se habían estudiado con exactitud sus anomalías.

En el primer caso que se documentó, ausencia de conductos biliares intrahepáticos, fue en 1865, siendo esto tal vez el inicio de las descripciones de es-

tas anormalidades (8). Posteriormente, Thomson en 1891, Stolkind en 1939, y Ahren en 1951, hacen referencias sobre esta entidad (9,10).

La hipoplasia de conductos biliares intrahepáticos, puede formar parte de - síndromes bien establecidos tales como: Síndrome de Alagille, deficiencia - de alfa-1-antitripsina, rubeola congénita, Síndrome de Down, fibrosis quística linfedema congénito, Enfermedad de Byler, hepatitis por citomegalovirus, hipoplasia de conductos biliares intrahepáticos idiopática, atresia biliar extrahepática, Enfermedad de huesped vs injerto, hepatitis B, trisomía 17-18, Síndrome de Turner, colangitis primaria, colestasis benigna recurrente, Síndrome de Aagaens o colestasis intrahepática recurrente, hereditaria (4,7, 11-18).

La mayoría de estos síndromes no se diagnostican porque no se piensa en ellos y muchas veces han pasado inadvertidos, llegando a diagnosticarlos como hepatitis idiopática.

Por otra parte varios de estos síndromes pueden ser identificados mediante - la historia clínica, el exámen físico, la determinación enzimática y el estudio del tejido hepático.

En nuestro país, salvo un reporte aislado (19) no se ha documentado la frecuencia y características clinicopatológicas de esta entidad .

En base a esto nos pareció de interés coleccionar la información, de los niños que acudieron al Hospital Infantil de México, quienes presentaron en la biopsia hepática, datos de hipoplasia de conductos biliares intrahepáticos, para conocer la frecuencia de presentación, manifestaciones clínicas, hallazgos - de laboratorio, anormalidades histológicas y asociaciones sindrómicas.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los archivos del departamento de Patología, de un periodo de - 16 años (1970-1985) y se localizaron las biopsias que presentaban datos de hipoplasia de conductos biliares intrahepáticos (HCBIH).

Se procedió a revisar los expedientes clínicos de estos niños, recolectando la información acerca de la edad, sexo, inicio de síntomas, peso, talla, re tardo del crecimiento, coluria, hipocolia, acolia, ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis; dentro de los exámenes de laboratorio: hemoglobina, hematocrito, transaminasas y bilirrubinas tomadas a su ingreso.

Como criterio de inclusión fue que en el estudio de la biopsia hepática, en el tejido observado revisando 20 espacios porta tuvieran una relación de es pacio porta / conducto biliar < 0.9 , así como una relación de espacio porta $\times 10 \text{ mm}^2$ de 4.5 ± 2.9 .

Los cambios histopatológicos se tabularon por cruces de acuerdo al siguiente esquema: 0 = ausente; + = presente, ++ = leve, +++ = moderado, ++++ = in tenso o grave. Los resultados fueron analizados estadísticamente utilizando la prueba de χ cuadrada.

RESULTADOS

Se encontraron 31 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión. La edad a su ingreso fue de 1 día, hasta un niño de 10 años, con una mediana de 30 días. Se encontraron 19 niños y 12 niñas (61 y 30% respectivamente) - con una relación de 1.5:1. El grupo de recién nacidos fue de 21 pacientes - todos cursaron con una gestación a término a excepción de 2 de ellos. El peso y la talla que presentaron a su ingreso se muestra en el cuadro 1.

CUADRO 1. PESO Y TALLA, DE RECIEN NACIDOS

NUMERO DE CASOS	21	(PROMEDIO)
PESO	1,025-4,000g.	2,450 g.
TALLA	45 A 53cm.	47,4cm.

De este grupo el 43% presentó un peso bajo para su edad gestacional y en un 76% se observó una talla menor a los 50 cm.

La edad de inicio de los síntomas, fue en la mayoría de los casos, en los primeros 3 meses de la vida (84%), los otros 5 pacientes, la información referida fue que iniciaron su sintomatología, a los 3,15 y 24 meses, así como a los 7 y 10 años respectivamente, como se observa en el cuadro 2.

CUADRO 2. EDAD DE INICIO DE LA SINTOMATOLOGIA

EDAD	No.	%
1-30 DIAS	21	68
31-90 DIAS	5	16
3M-2A (3/15/24 MESES)	3	10
2 A - 10 AÑOS (7 Y 10 AÑOS)	2	6

Del cuadro clínico que presentaron estos niños, los signos predominantes - fueron ictericia, hepatomegalia, coluria, retraso en el crecimiento, y se observó en menor proporción hipocolia, acolia, esplenomegalia y ascitis (cuadro 3).

CUADRO 3. SIGNOLOGIA MAS FRECUENTE. (HCBIH) POR GRUPOS DE EDAD

SIGNOS	(1D-3M) N = 26	(3M-10A) N = 5	TOTAL
ICTERICIA	25	4	29
HEPATOMEGALIA	23	5	28
COLORIA	18	2	20
RETRASO DEL CRECIMIENTO	15	2	17
ACOLIA	11	0	11
HIPOCOLIA	7	1	8
ESPLENOMEGALIA	5	2	7
ASCITIS	3	0	3
XANTOMAS	0	2	2

De los exámenes de laboratorio destaca la hiperbilirrubinemia a expensas de la directa, en la mayoría de los casos con cifras que oscilaron de 0.1 a 22.6 mgs%. De las aminotransferasas no existió predominio por alguna de ellas; ambas se encontraron elevadas. Sin embargo se observó un ligero predo-

minio de la TGO con cifras por arriba de 121 UI (cuadro 4).

El hematocrito y la hemoglobina se encontró normal en el 71% de los pacientes.

CUADRO 4. NIVELES DE AMINOTRANSFERASAS EN PACIENTES CON HCBIH.

U.I	TGO N=51	TGP N=51
0 - 40	1	7
41 -120	6	8
121 -700	24	16

Correlacionando la edad de presentación con los cambios inflamatorios, colestáticos y estructurales notamos que predominó en los menores de 3 meses, menor inflamación, que colestasis y cam bios estructurales.

En los mayores de 3 meses, se observó poca colestasis, e inflamación, así como mínimos cambios estructurales, tal y como se observa en el cuadro 5.

CUADRO 5, CORRELACION, EDAD-CAMBIOS INFLAMATORIOS, COLESTASIS Y ESTRUCTURALES, PACIENTES CON HCBIH.

EDAD	INFLAMACION (+2+)-(3+-4+)		COLESTASIS (+2+)-3+-4+		CAMBIOS ESTRUCTURALES (+2+)-(3+-4+)	
1D - 90 D N=26	*19	6	*5	20	11	15
	(P<0.002)		(P<0.001)		(P=N.S.)	
3M-10 N=5	5	0	5	0	3	2
	(P<0.001)		(P<0.001)		(P=N.S.)	

*UNO DE LOS PACIENTES MENORES DE 3 M., NO PRESENTÓ CAMBIOS INFLAMATORIOS, NI COLESTATÍCOS.

N.S. NO SIGNIFICATIVO.

En la correlación de la signología con los cambios inflamatorios,colestáticos y estructurales, se observa que la inflamación fue mínima y la colestasis - intensa siendo en la mayoría significativo, los cambios estructurales, no - fueron significativos en cuanto a intensidad, salvo al presentarse coluria y retraso del crecimiento (cuadro 6).

CUADRO 6.- CORRELACION, SIGNOLOGIA-CAMBIOS INFLAMATORIOS, COLESTASIS Y ESTRUCTURALES, PACIENTES CON HCBIH.

SIGNOS	INFLAMACION		COLESTASIS		CAMBIOS ESTRUCTURALES	
	(+ -2+) - (3+ -4+)		(+ -2+) - (3+ -4+)		(+ -2+) - (3+ -4+)	
ICTERICIA N = 29	* 22	6	* 8	20	13	16
	(P < 0.001)		(P < 0.001)		(P = N.S.)	
HEPATOMEGALIA N = 28	22	6	10	18	12	16
	(P < 0.001)		(P < 0.03)		(P = N.S.)	
COLURIA N = 20	16	4	5	15	7	13
	(P < 0.001)		(P < 0.001)		(P < 0.05)	
RETRASO CRECIMIENTO N = 17	13	4	4	13	5	12
	(P < 0.002)		(P < 0.002)		(P < 0.01)	
ACOLIA N = 11	8	3	3	8	5	6
	(P < 0.03)		(P < 0.03)		(P = N.S.)	
HIPOCOLIA N = 8	7	1	3	5	4	4
	(P < 0.007)		(P = N.S.)		(P = N.S.)	
ESPLENOMEGALIA N = 7	6	1	7	5	3	4
	(P < 0.001)		(P = N.S.)		(P = N.S.)	
ASCITIS N = 3	2	1	1	2	1	2
	(P = N.S.)		(P = N.S.)		(P = N.S.)	
XANTOMAS N = 2	1	1	1	1	1	1
	(P = N.S.)		(P = N.S.)		(P = N.S.)	

* Uno de los pacientes menores de 3 m., no mostró cambios inflamatorios, ni colestáticos.

N.S. = No significativo.

Los cambios histológicos se resumen en los cuadros 7 a 9; en ellos puede observarse que los cambios colestáticos fueron los predominantes sobre los cambios inflamatorios y estructurales. La colestasis centrolobulillar fue más notoria y constante que la colestasis periportal, esto fue significativo - - ($p < 0.001$). De igual forma la colestasis intracelular predominó sobre la intracanalicular ($p < 0.02$) (cuadro 7).

CUADRO 7. CAMBIOS COLESTÁTICOS EN PACIENTES CON HCBIIH

	0	+	2+	3+	4+
COLESTASIS CENTROLOBULAR	3	9	5	8	6
COLESTASIS PERIPORTAL	7	16	3	3	2
COLESTASIS INTRACELULAR	3	9	5	8	6
COLESTASIS INTRACANALICULAR	10	8	6	5	2
MACROFAGOS PORTALES CON COLESTASIS,	10	12	3	5	1
DEGENERACION PLUMOSA	8	11	3	9	0
HIPERPLASIA DE LAS CELULAS DE KUPFFER,	2	8	7	10	4

Los cambios inflamatorios fueron en la mayoría de los casos leves o moderados, la fibrosis estuvo prácticamente ausente, en ningún caso hubo cirrosis; sin embargo hubo evidencia de daño hepatocelular en todos los casos, manifes

tada por la presencia de cuerpos acidófilos, degeneración plumosa o degeneración balonoide (cuadro 8).

CUADRO 8. CAMBIOS INFLAMATORIOS EN PACIENTES CON HCBIIH.

	0	+	2+	3+	4+
FIBROSIS PORTAL	20	9	1	1	0
FIBROSIS CENTROLOBULILLAR	24	5	1	0	1
INFLAMACION PORTAL	15	9	5	2	0
CUERPOS ACIDÓFILOS	11	17	1	2	0
DEGENERACION BALONOIDE	5	13	7	6	0

La mayoría de los casos mostró además transformación acinar de los hepatocitos y en 17 casos se encontró proliferación de colangiolas aunque esta fue mínima. Llamó la atención poderosamente la presencia de la distorsión de la arquitectura lobulillar consistente en la presencia de un número reducido de espacios porta, muchos de ellos eran pequeños y tendían a estar agrupados dejando zonas extensas de parénquima hepático sin espacios porta o bien se observaron venas hepáticas terminales en ausencia de los espacios porta correspondientes al lobulillo clásico (cuadro 9).

CUADRO 9. CAMBIOS ESTRUCTURALES EN PACIENTES CON HCBIH

	0	+	2+	3+	4+
TRANSFORMACION ACINAR	4	18	6	3	0
HEMATOPOYESIS	7	13	5	5	1
PROLIFERACION DE COLANGIOLOS.	10	17	2	2	0
CELULAS GIGANTES	11	15	4	1	0

DISCUSION:

En el presente estudio ha llamado la atención que la edad de ingreso del paciente fue tan amplia, como el encontrar un niño de 10 años, sin embargo la mayoría de ellos, se llegaron a presentar en promedio en el primer mes de vida; la edad de inicio de la sintomatología predominó en este grupo de edad - (1-30d.); sin embargo hubo 5 pacientes que la presentaron en los primeros - 3 meses de la vida, y otros 5 pacientes por arriba de esta edad, encontrando 2 de ellos, con edades de 7-10 años, llama la atención este hecho, ya que no se ha encontrado en la literatura revisada un inicio tan tardío, para este - problema (HCBIH).

El sexo tubo un predominio de masculino, con una relación de 1.5:1 sin embargo no es significativo, ya que también predomina el sexo masculino en la -- población abierta que acude a este hospital. Según consta en archivos clínicos del hospital.

Los signos clínicos más frecuentes, fueron ictericia, hepatomegalia, coluria y retraso en el crecimiento principalmente, tal y como se informa en la literatura médica (15,20 y 21), otros signos menos frecuentes fueron la hipoco--llia, esplenomegalia, ascitis y xatomas; sin embargo siendo un estudio retrospectivo, existe duda de la búsqueda intencionada de estos signos, por lo que tal vez estos últimos, no sean una imagen real, de lo que puede ocurrir en - la HCBIH.

Con respecto al análisis de los datos de laboratorio no encontramos una sig--nificancia real en la elevación de las aminotransferasas. El resto de los - exámenes como son la hiperbilirrubinemia a expensas de la directa se encontró elevadas, como era de esperarse, cabe mencionar que 3 pacientes cursaron con cifras de bilirrubina directa normales, de 0.1, 0.2 y 0.6 mg% .

En el aspecto patológico la principal anomalía hepática fue una disminución de conductos biliares en los espacios porta con una relación $<$ de 0.9 - en todos los casos de nuestra serie. El rango de la relación de conductos biliares/espacio porta en nuestro grupo fue de 0 a 0.85 con una media de 0.36.

Otro de los parámetros tomados en consideración fue la relación de espacios porta por cada 10 mm²; en la HCBIIH la relación de espacio porta/10 mm² es de 4.5 +/- 2.9/10 mm² (4,5,6). En nuestra serie el rango observado fue de 1 a 8.8 espacios porta/10 mm², siendo la media de 3.5 espacios porta/10 mm². Cabe aclarar que el valor más alto que correspondería a lo normal; sin embargo la relación de conductos biliares/espacio porta en este caso fue de 0.76 por lo que se diagnosticó una HCBIIH (5), por otra parte había numerosos espacios porta pequeños y aún en los más grandes no se encontraron conductos de ningún calibre.

Los cambios inflamatorios como la fibrosis portal, fibrosis centrolobulillar, inflamación portal, cuerpos acidófilos y degeneración balonide, aunque estuvieron presentes no fueron de intensidad considerable y en la mayoría de los casos, no existieron cambios, esto concuerda con revisiones histopatológicas reportadas previamente (15).

Los cambios colestáticos son los que predominaron en nuestra serie como era de esperarse. En comparación con los cambios inflamatorios graves, fue significativo ($P < 0.0001$) el predominio colestático. Dentro de estos cambios, la colestasis centrolobulillar predominó sobre la periportal significativamente ($P < 0.0001$). En cuanto a la colestasis intracelular e intracanalicular, fue significativo el predominio intracelular ($P < 0.02$). El hecho de que la colestasis centrolobulillar predominara, refleja la actividad individual

de los hepatocitos, que como sabemos, está jerarquizada a lo largo del lóbulo (22); es decir las funciones de detoxificación y eliminación de bilis se lleva a cabo por los hepatocitos de la zona III. La colestasis intracelular predominó debido a que en estos casos parece existir un defecto en la excreción de la bilis hacia el canaliculo biliar (13); la bilis en vez de ser excretada al canaliculo biliar, se fuga por el espacio intercelular.

Dentro de los cambios estructurales es importante recalcar que todos presentaron una arquitectura alterada que consistía en espacios porta pequeños - agrupados y vena central sin espacio porta, nueve pacientes presentaron dilatación de sinusoides y uno de ellos precirrosis, estos dos últimos cambios también ya que se han descrito previamente en la literatura (15).

Se compararon los cambios colestáticos graves (4+) con los cambios estructurales de la misma intensidad, no hubo correlación entre la gravedad de la colestasis con los cambios estructurales ($P < 0.0001$), de la misma forma se comparó con los cambios inflamatorios (4+) no presentando correlación alguna ($P < 0.0001$). Por lo anterior podemos inferir que en estos pacientes la colestasis grave no modifica la estructura y tampoco induce a cambios inflamatorios graves.

La intensidad de la colestasis se cuantificó por cruces (+) y de once pacientes que histológicamente la presentaron en forma grave (4+), en nueve clínicamente presentaron ictericia importante (3+ y 4+) y solamente en 2 de ellos no correspondió la colestasis hepática con la clínica; no obstante el análisis estadístico fue significativo ($P < 0.001$), por lo que creemos que sí existe correlación clínico-patológica en el fenómeno de la colestasis. Para continuar esta correlación clínica, analizaremos si la signología corresponde a mayor o menor predominio de los cambios inflamatorios, colestáticos y estructurales.

En los pacientes con ictericia (29 niños), los cambios inflamatorios fueron mínimos, y la colestasis aumentada, ambos con parámetros estadísticos significativos, los cambios estructurales aunque estuvieron presentes en todos - los casos, no existió significancia en cuanto a la gravedad de este parámetro. Las mismas consideraciones son válidas para la hepatomegalia, con los dos signos siguientes; coluria y retraso del crecimiento, los cambios inflamatorios y colestáticos presentaron el mismo patrón; sin embargo, los cambios estructurales fueron mayores (3+-4+) siendo esto significativo $P \leq 0.05$ y $P \leq 0.01$ respectivamente. En el resto de parámetros (acolia, hipocolia, esplenomegalia, ascitis y xantomas) los cambios inflamatorios mínimos son los que predominan, al igual que la colestasis intensa; sin embargo en los últimos 4 signos en cuanto a frecuencia (hipocolia, esplenomegalia, ascitis y - xantomas) estadísticamente la gravedad de la colestasis, al igual que los - cambios estructurales no fue significativo (cuadro 6).

Con lo anterior podemos concluir que en los pacientes con HCBIA los cambios inflamatorios mínimos y la colestasis intensa estuvo presente con la signología presentada. Solo llama la atención que aunque todos presentaron cambios estructurales estos fueron intensos, al presentar los pacientes coluria y retraso del crecimiento.

Para conocer si el grado de inflamación, colestasis o cambios estructurales tenía una relación con la edad de presentación se agruparon los pacientes - menores de 3 meses y los mayores de esta edad, encontrando que en los niños menores de 3 meses predominaron los cambios mínimos inflamatorios, y máximos colestáticos; en los niños mayores de esta edad, predominaron los cambios mínimos, tanto inflamatorios como colestáticos, siendo todo esto estadísticamente significativo.

Lo anterior da una idea de que a menor edad solo hay mayor colestasis. En nuestra revisión 6 de los pacientes murieron por insuficiencia hepática - y/o sepsis (de 8d, 20d, 37 d, 39d, 45d, 11 años). El paciente de mayor - - edad que aún continua en control es del sexo femenino, de 14 años, que evoluciona con prurito, ictericia y xantomas, en la biopsia hay datos incipientes de cirrosis; el resto de los pacientes se ignora su evolución.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Danus VO, Larrain BFD y col: Colestasis crónica del lactante menor (correlación entre histología hepática y diagnóstico final). Rev. Chile. Pediatr. 1984; 55:398-401.
- 2.- Ghishan FK, Brecque DR., y col: The evolving nature of "infantile obstructive cholangiopathy". J. Pediatr. 1980; 97:27-32.
- 3.- Ferry GD., Kaija LS. y col: Guide to early diagnosis of biliary obstruction in infancy. Clin. Pediatr. 1985; 24:305-311.
- 4.- Witzleben CL.: Bile duct paucity ("Intrahepatic Atresia") Persp. Pediatr. Pathol. 1982; 7:185-201.
- 5.- Hadchouel M., Hugon RH, y col: Reduced ratio of portal tracts to paucity of intrahepatic bile ducts. Arch. Pathol. Lab. Med. 1978; 102:402.
- 6.- Dahms BB., Petrelli M., Wyllie R. y col: Arteriohepatic dysplasia in infancy and childhood: a longitudinal study of six patients. Hepatology 1982 - 2:350-358.
- 7.- Cabrera MML y Valencia MP: Síndrome de Atagille. Bol.Med.Hosp. Inf. Mex. 1988; 45:71-72.
- 8.- Stoikind E: Congenital abnormalities of gallbladder and extrahepatic ducts: review of 245 reported cases with reports of 31 unpublished cases. Br J. child dis 1939; 26:115-125.
- 9.- Ahrens EH, Harris RC, Macmahon HE: Atresia of the intrahepatic bile ducts. Pediatrics 1951; 8:628-647.
- 10.- Haas L., Dobbs RH: Congenital absence of the intrahepatic bile ducts. Arch. Dis. Child. 1958;33:396-402.
- 11.- Atagille D., Odievre M. y col: Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, men-

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- tal, and sexual development, and cardiac murmur. J. Pediatr. 1975; 86:63-71.
- 12.- Dawson A., Cotton MB: Intrahepatic biliary atresia. Lancet 1960 2: - 294-296.
- 13.- Alagille D, Odièvre M: Liver and biliary tract disease in children. - New York: John Wiley & Sons, 1979: 163-195.
- 14.- Perrault J: Paucity of interlobular bile ducts. Getting to know it - better. Dig. Dis. Sci. 1981; 36:481-484.
- 15.- Valencia MP., Heber J, y col: Possible defect in the bile secretory - apparatus in arteriohepatic dysplasia (Alagille's Syndrome): A review with observations on the ultrastructure of the liver. Hepatology. 1984; 4:691 - 698.
- 16.- Finegold MJ, Carpenter RJ: Obliterative cholangitis due to cytomegalo virus: a possible precursor of paucity of intrahepatic bile ducts. Human. Pathol. 1982; 13:662-665.
- 17.- Kahn EI, Daum F, Markowitz J, y col: Arteriohepatic dysplasia. II. Hepatobiliary morphology. Hepatology. 1983; 3:77-83.
- 18.- Odawara M, Partrín JC y col: Intrahepatic biliary atresia: ultraestructural study of three cases. Gastroenterology. 1971; 60:179.
- 19.- Martínez MR, Espinoza ML, González MA, Cantú JM: Escasez congénita sin dramática de los conductos biliares intrahepáticos. Síndrome de Alagille, - informe de 2 pacientes tratados con colestiramine. Rev. Med. IMSS (Mex.) - 1986; 24: 265-272.
- 20.- Alagille D, Estrada A, Hadchouel M y col: Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille Syndrome or arteriohepatic dysplasia): Review of 80 cases. J. Pediatr. 1987; 110:195-200.

- 21.- Calva RR, Valencia MP: Síndrome de Alagille. A propósito de un caso. - Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 1988; 45: 108-113.
- 22.- Phillips MJ, Pouceil S, Patterson J, Valencia MP: The liver. An atlas and text of ultrastructural pathology. New York: Raven Press, 1987: 101 - 158.

A N E X O S

HOJA DE CONCENTRACION DE DATOS CLINICOS:

NUMERO DE CASOS	CASO 1 521975	CASO 2 501439	CASO 3 597714	CASO 4 501408	CASO 5 615536	CASO 6 616301	CASO 7 608421	CASO 8 608955
EDAD DE INICIO SINTOMATOLOGIA	3d	1d	10d*	9d*	3d	1d	1d	1d
SEXO	M	M	F	M	F	F	M	M
PESO A SU INGRESO	41g.	5.2kg.	-	3.1kg.	1.9kg.	3kg.	1.5kg.	2.0kg.
TALLA CM.	1.54	50	-	50	44	48	43	48
ICTERICIA	2+	+	3+	-	3+	+	+	+
HEPATOMEGALIA	+	+	+	+	+	-	+	+
COLURIA	+	-	+	-	+	-	+	+
RETRASO EN EL CRECIMIENTO	-	-	-	-	+	-	+	+
ACOLIA	+	+	+	-	-	-	-	+
HIPOCOLIA	-	+	-	-	-	-	-	-
ESPLENOMEGALIA	-	-	+	-	-	-	-	+
ASCITIS	-	-	-	-	-	-	-	-
XANTOMAS	-	-	-	-	-	-	-	-
BD	8.7	4.5	8.7	0.1	11	3.5	6.6	11
BT	9.5	13	15.3	0.5	22.2	6.6	20.2	18.5
Hb	11	8.6	8.7	11.9	10.2	15	21.3	13.1
Hcto.	42	25	26	37	32	45	64	39
TGO.	214	400	370	35	70	110	369	165
TGP.	400	120	589	14	30	50	353	285

HOJA DE CONCENTRACION DE DATOS CLINICOS:

NUMERO DE CASOS	CASO 9 615881	CASO 10 568994	CASO 11 591993	CASO 12 582547	CASO 13 584765	CASO 14 599097	CASO 15 597516	CASO 16 607309
EDAD DE INICIO SINTOMATOLOGIA	1d	2d	2d	2d	20d	2d	8d	7d
SEXO	M	F	F	M	M	M	H	F
PESO A SU INGRESO	1.7kg.	2.5kg.	1.025	1.850	2.600	2.5kg.	2.1kg.	2.4kg.
TALLA CM.	44	50	45	-	49	48	44	46
ICTERICIA	2+	+	3+	3+	2+	2+	3+	2+
HEPATOMEGALIA	+	+	+	+	+	+	+	+
COLURIA	-	+	-	+	+	+	-	+
RETRASO EN EL CRECIMIENTO	+	-	+	+	+	+	+	+
ACOLIA	-	+	-	-	-	-	-	-
HIPOCOLIA	-	-	-	+	+	-	-	+
ESPLENOMEGALIA	-	-	-	+	-	+	+	-
ASCITIS	-	-	-	-	-	-	-	-
XANTOMAS	-	-	-	-	-	-	-	-
BD	5.9	6.6	7.5	5.7	21.0	5.9	10.7	19
BT	16.9	11.3	14.1	13.6	29	12.5	16.9	25
Hb	13.6	5.9	9.7	9.9	15	21.3	9.2	15.1
Hcto.	41	21	28	28	45	64	28	45
TGO.	130	470	670	210	305	85	45	510
TGP.	60	190	180	280	160	30	40	430

HOJA DE CONCENTRACION DE DATOS CLINICOS:

NUMERO DE CASOS	CASO 17 585121	CASO 18 521349	CASO 19 546788	CASO 20 579593	CASO 21 631724	CASO 22 597347	CASO 23 521626	CASO 24 546642
EDAD DE INICIO SINTOMATOLOGIA	15d	3d	1d	8d	2d	38d	90d	31d
SEXO	M	F	M	F	F	F	F	M
PCSO A SU INGRESO	2.6kg.	3.5kg.	3.7kg.	—	3.5kg.	2.0kg.	5.5kg.	3.1kg.
TALLA CM.	44	52				45	59	56
ICTERICIA	3+	3+	+	+	+	3+	+	+
HEPATOMEGALIA	-	+	-	+	+	+	+	+
COLURIA	+	+	-	+	+	-	+	+
RETRASO EN EL CRECIMIENTO	+	-	-	+	-	+	-	-
ACOLIA	+	-	-	+	+	-	+	-
HIPOCOLIA	-	-	-	-	-	+	-	+
ESPLENOMEGALIA	-	-	-	-	-	-	-	-
ASCITIS	-	-	-	+	-	-	-	-
XANTOMAS	-	-	-	-	-	-	-	-
BD	5.9	22.6	4.6	4.8	8.6	6.3	3.8	5.7
BT	12.5	33.8	6.2	7.2	13	10.9	5.8	10.1
Hb	10	9.0	8.7	12.6	10.9	10.5	9.9	10.4
Hcto.	29	32	26	33	31	32	29	31
TGO.	305	94	85	180	294	425	128	340
TGP.	190	18	40	220	36	120	62	800

HOJA DE CONCENTRACION DE DATOS CLINICOS:

NUMERO DE CASOS	CASO 25 565150	CASO 26 471892	CASO 27 599121	CASO 28 583359	CASO 29 584806	CASO 30 606501	CASO 31 606933	CASO
EDAD DE INICIO SINTOMATOLOGIA	31d	31d	15m	7a	2a	3m	10a	
SEXO	M	F	F	M	M	M	M	
PESO A SU INGRESO	(11.35) 13kg	(9.9405) 43kg	9.6kg	28.4kg	7.31g	3.8kg	22kg	
TALLA cm.	105	156	75		77	51	1.22	
ICTERICIA	+	+	+	+	3+	+	-	
HEPATOMEGALIA	+	+	+	+	+	+	+	
COLURIA	+	+	+	+	-	-	-	
RETRASO EN EL CRECIMIENTO	+	+	-	-	+	-	+	
ACOLIA	+	+	-	-	-	-	-	
HIPOCOLIA	+	-	-	-	-	+	-	
ESPLENOMEGALIA	-	-	-	+	-	-	+	
ASCITIS	+	+	-	-	-	-	-	
XANTOMAS	+	+	-	-	-	-	-	
BD	7.2	13.5	2.6	0.2	2.7	2.2	0.6	
BT	12	28	3.8	3.0	4.7	3.4	1.3	
Hb	14	10.9	9.9	12.1	8.4	5.2	10.6	
Hcto.	42	33	31	37	25	16	33	
TGO.	556	300	556	140	130	120	3.14	
TGP.	100	213	540	90	95	20	79	

HOJA DE CONCENTRACION DE DATOS HISTOPATOLOGICOS:

CASOS										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
FIBROSIS PORTAL	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0
FIBROSIS CENTROLOBULILLAR	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0
INFLAMACION PORTAL	3+	0	0	0	0	+	0	+	+	+
CUERPOS ACIDOFILOS	+	0	+	0	+	0	0	+	+	+
DEGENERACION BALONOIDE	2+	0	3+	+	+	+	0	+	2+	3+
COLESTASIS CENTROLOBULAR	3+	+	+	0	3+	1+	4+	3+	3+	+
C. PERIportal	+	0	+	0	+	3+	3+	2+	+	+
C. INTRACELULAR	3+	+	3+	0	3+	1+	4+	4+	2+	+
C. INTRACANALICULAR	0	0	2+	0	3+	4+	4+	+	+	0
MACROFAGOS PORTALES	+	0	+	0	+	2+	3+	+	+	+
CON COLESTASIS										
DEGENERACION PLUMOSA	+	0	3+	0	2+	3+	+	3+	+	+
HIPERPLASIA DE CELULAS DE KUDFFER	4+	2+	+	+	2+	3+	4+	3+	2+	3+
TRANSFORMACION ACINAR	+	+	+	0	+	+	3+	2+	+	+
HEMATOPOYESIS	+	+	+	0	+	3+	+	3+	2+	3+
PROLIFERACION DE COLANGIOLOS	2+	+	0	+	0	+	0	+	+	+
CELULAS GIGANTES	2+	+	2+	0	0	+	2+	+	+	+
ARQUIT. ALTERADA * ; ** ; ***	*	*	*	*	*,**	*	*	*,**	*,**	*,**
RELACION ESPACIO PORTA / 10 mm ²	2.5	2.7	6.1	2.2	2	5.1	1.4	5.8	4.8	4.7
REL. ESPACIO PORTA / CONDUCTO BILIAR	0.38	0.08	0.18	0.73	0.54	0.36	0	0.4	0.3	0.38

- ※ Espacios Porta pequeños agrupados, vena central sin espacio porta.
- ※※ Dilatación de Sinusoides.
- ※※※ Cirrosis Incipiente.

HOJA DE CONCENTRACION DE DATOS HISTOPATOLOGICOS:

CASOS	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
FIBROSIS PORTAL	0	+	0	0	0	0	0	0	0	+
FIBROSIS CENTROLOBULILLAR	0	+	0	0	0	0	0	0	0	+
INFLAMACION PORTAL	0	0	0	0	2+	0	1+	0	0	2+
CUERPOS ACIDOFILOS	3+	+	5+	+	+	+	+	+	0	+
DEGENERACION BALONIDE	2+	3+	3+	3+	3+	+	+	+	0	2+
COLESTASIS CENTROLOBULAR	3+	2+	+	2+	4+	4+	+	4+	0	3+
C. PERIORTAL	3+	+	+	2+	2+	+	+	4+	0	+
C. INTRACELULAR	3+	+	+	2+	4+	2+	+	4+	0	3+
C. INTRACANALICULAR	3+	5+	+	2+	+	3+	+	2+	0	2+
MACROFAGOS PORTALES	3+	+	+	+	3+	+	3+	3+	0	2+
CON COLESTASIS										
DEGENERACION PLUMOSA	3+	+	3+	+	2+	3+	+	3+	0	3+
HIPERPLASIA DE CELULAS DE KUDFFER	4+	+	+	3+	3+	2+	2+	+	0	3+
TRANSFORMACION ACINAR	2+	3+	+	+	+	2+	+	+	0	3+
HEMATOPOYESIS	+	+	2+	4+	2+	+	2+	2+	0	+
PROLIFERACION DE COLANGIOLOS	0	+	+	0	2+	+	+	0	0	0
CELULAS GIGANTES	+	+	3+	+	+	0	+	0	0	2+
ARQUIT. ALTERADA * * * * *	*	*	*	*	*	* * * *	*	*	*	*
RELACION ESPACIO PORTA/10 mm ²	3.4	3.2	4.7	5.3	3.3	5	3.8	3.3	4.5	6.1
REL. ESPACIO PORTA/ CONDUCTO BILIAR	0.2	0.07	0.4	0.7	0.42	0.15	0.17	0	0.29	0.29

* Espacios Porta pequeños agrupados, vena central sin espacio porta.

* * Dilatación de Sinusoides.

* * * * Cirrosis Incipiente.

HOJA DE CONCENTRACION DE DATOS HISTOPATOLOGICOS:

CASOS	31												
FIBROSIS PORTAL	+												
FIBROSIS CENTROLOBULILLAR	0												
INFLAMACION PORTAL	+												
CUERPOS ACIDOFILOS	0												
DEGENERACION BALONOIDE	+												
COLESTASIS CENTROLOBULAR	+												
C. PERIORTAL	0												
C. INTRACELULAR	+												
C. INTRACANALICULAR	0												
MACROFAGOS PORTALES	+												
CON COLESTASIS													
DEGENERACION PLUMOSA	0												
HIPERPLASIA DE CELULAS DE KUDFFER	2+												
TRANSFORMACION ACIAR	2+												
HEMATOPOYESIS	0												
PROLIFERACION DE COLANGIOLOS	+												
CELULAS GIGANTES	0												
ARQUIT. ALTERADA * ; ** ; ***	* , **												
RELACION ESPACIO PORTA / 10 mm ²	2.1												
REL. ESPACIO PORTA / CONDUCTO BILIAR	0.5												

* Espacios Porta pequeños agrupados, vena central sin espacio porta.

** Dilatación de Sinusoides.

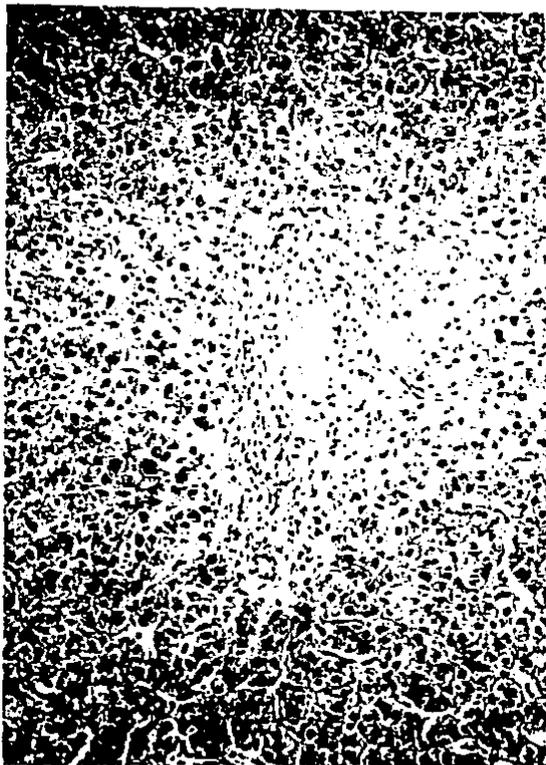
*** Cirrosis incipiente.



FOTOGRAFIA CLINICA DE UN PACIENTE CON SINDROME DE ALAGILLE QUE MUESTRA TALLA BAJA, XANTOMAS - (CASO 25).



IMAGEN RADIOLOGICA (COLANGIOGRAFIA TRANS-
OPERATORIA) EN LA QUE SE OBSERVA LAS VI-
AS BILIARES CON LA IMAGEN DE ARBOL PODA-
DO. CASO 21.



MICROFOTOGRAFIA DE UNA BIOPSIA HEPATICA DE UNO DE LOS NIÑOS (CASO 25) EN EL CUAL SE OBSERVA - UN ESPACIO PORTA SIN CONDUCTOS BILIARES (H.E. x 400).