

11256



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

"ESTUDIO HISTOMORFOLOGICO DEL SISTEMA VASCULAR
Y DE LA VENA PORTA EN NIÑOS CON ATRESIA DE VÍAS
BILIARES EXTRAHEPÁTICA"

T E S I S
P R E S E N T A :
DRA. ELSA ACOSTA JIMÉNEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
LA SUBESPECIALIDAD DE: PATOLOGÍA PEDIÁTRICA

ASESOR DE TESIS:

DR. GUSTAVO VARELA FASCINETTO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. PEDRO F. VALENCIA MAYORAL



MÉXICO, D. F.

2005

0348736



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.



Signature
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DR. PEDRO VALENCIA MAYORAL
INVESTIGADOR EN CIENCIAS MEDICAS F
DIRECTOR DE TESIS

Signature

DR. GUSTAVO VARELA FASCINETTO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE TRASPLANTES
ASESOR DE TESIS

Signature

DRA. ELSA ACOSTA JIMÉNEZ
RESIDENTE DE 5° DE PATOLOGÍA PEDIATRICA



y R Penta

DEDICATORIA

A mi familia por su ejemplo, apoyo y cariño, especialmente a Edel que siempre me ha acompañado.

A Beto y a todos mis amigos que han estado cerca apoyándome a lo largo de mi vida.

A mis maestros del departamento de Patología Pediátrica que me han dedicado su tiempo, conocimientos y paciencia.

INDÍCE

INTRODUCCIÓN	1
MATERIAL Y METODOS	7
RESULTADOS	11
DISCUSION	41
CONCLUSIONES	43
BIBLIOGRAFIA.....	44

Introducción.

Uno de cada 2500 recién nacidos vivos cursa con colestasis neonatal ^(1,2,3); esta se define como hiperbilirrubinemia en la que más de 15% de la bilirrubina total corresponde a bilirrubina directa o conjugada y se acompaña de ictericia, coluria y acolia, desde el periodo de recién nacido y hasta los tres meses de edad ⁽³⁾. La colestasis en los primeros meses de vida puede ser consecutiva a numerosas enfermedades que se pueden agrupar de la manera en que se enlistan en el cuadro 1.

La atresia de vías biliares extrahepáticas ocupa de 40 a 60% de los casos de colestasis neonatal, las enfermedades metabólicas entre 20 y el 30% restante corresponde a hepatitis neonatal; para su diagnóstico se requiere de la biopsia hepática la que además ayuda a determinar la magnitud del daño ^(1,2,4).

Como se asentó anteriormente, la atresia de vías biliares es la causa más común de colestasis neonatal, esta entidad se considera como un proceso único del periodo neonatal, es progresivo e irreversible y destruye paulatinamente al árbol biliar. Es más frecuente en niñas y se estima que ocurre en 1 de cada 8000 recién nacidos vivos en países asiáticos y en uno de cada 18 000 recién nacidos vivos en países europeos ⁽⁴⁾.

Se caracteriza por obliteración fibrosa parcial o completa del árbol biliar extrahepático con daño concomitante de los conductos biliares intrahepáticos, no está asociada a neoplasias, cálculos o ruptura primaria de los conductos; la inflamación y la fibrosis que afecta al árbol biliar intra y extrahepático culmina con obliteración del árbol biliar, cirrosis biliar y ductopenia ⁽⁹⁾. La atresia de vías biliares extrahepática, es la causa más frecuente de transplante de hígado en

niños. En principio el problema se corrige mediante el procedimiento de Kasai o portoenterostomía hepática, que permite drenar los líquidos biliares al intestino. De los niños así intervenidos vive más de 10 años sin necesidad de un trasplante de hígado, otro tercio desarrolla complicaciones que hacen necesario el trasplante antes de los 10 años de edad, y en el resto la portoenterostomía no corrige el problema. Por lo tanto el tratamiento es quirúrgico y el pronóstico es relativamente favorable si se lleva antes de los 70 días de edad (3,11).

La etiopatogenia de la atresia de vías biliares extrahepáticas es desconocida hasta ahora, sin embargo, se han propuesto diversas teorías para explicar su etiología. Una de ellas postula que se trata de una malformación que ocurre durante la vida fetal o embrionaria dada la relativa frecuencia con que se ha asociada a diversas anomalías congénitas por lo que se piensa que, al menos en estos casos las alteraciones son causadas por una expresión anormal de genes que regulan el desarrollo de los conductos biliares asociada a otros defectos en la morfogénesis (4). Los casos debidos a alteraciones genéticas están asociados con malformaciones congénitas de tipo sindrómico y parecen presentar a su vez, heterogeneidad genética. Han sido clasificados en dos o tres grupos de acuerdo con sus características. En un estudio de Carmi y cols., 1993, de 251 casos analizados de atresias de vías biliares, 51 (20.3%) tenían malformaciones asociadas, de estos 30 (58.8%), tenían anomalías gastrointestinales, cardíacas o en el sistema urinario, 15 (29.4%) presentaban anomalías en la secuencia de lateralidad y 6 (11.8%) contaban con alteraciones en la rotación del intestino; estos últimos tenían algunas similitudes con los del segundo grupo, por lo que podrían pertenecer a esta misma categoría, pero mostrando un conjunto más restringido de alteraciones. Se desconoce la identidad de los genes que podrían estar alterados en la atresia de vías biliares de tipo sindrómico. Se ignora, incluso, el tipo de herencia de este padecimiento y pocos, solamente siete, son los genes candidatos

funcionales que han sido estudiados: *INV* (inversin). Mediante mutagénesis por inserción aleatoria (random insertional mutagenesis) se creó un ratón con una deleción del gen *inv*, que presenta alteraciones en la lateralidad, colestasis y discontinuidad entre las vías biliares extrahepáticas y el intestino delgado (Mazziotti y cols., 1999). Estas características llevaron a pensar que quizá mutaciones en el gen *INV* podrían ser la causa de las alteraciones de lateralidad y atresia biliar en niños. En una familia con varios miembros afectados se encontró una mutación en estado heterocigoto tanto en algunos individuos sanos como en algunos enfermos, lo que parece descartar que este gen tenga un papel en estas anomalías congénitas, a menos que haya herencia di o trigénica (Schon y cols., 2002). Se han estudiado otros seis genes involucrados en defectos de lateralidad, sin hallarse alteraciones en la atresia de vías biliares asociada con malformaciones congénitas. Por otro lado, se denomina atresia biliar perinatal o adquirida a todos aquellos casos en los que el daño es progresivo y se asienta en un árbol biliar que ha tenido un desarrollo previo normal y durante el periodo perinatal o posnatal es lesionado (4,7); esta lesión se ha tratado de atribuir a diversos agentes que actuarían durante los tres primeros meses de vida entre ellos se menciona a infecciones sobre todo virales, por PCR se han hallado secuencia de citomegalovirus en tejido congelado de niños con atresia de vías biliares, virus del papiloma humano en 16 de 18 casos (Drut y cols.,) sin embargo no se ha detectado en otros estudios, se ha relacionado con alteraciones autoinmunes, como lo es la asociación entre los alelos de genes HLA y la ocurrencia de la enfermedad sin embargo, los resultados han diferido entre los diferentes estudios. En la investigación de Donaldson y cols., 2002, se llevó a cabo la genotipificación de HLA A, B, DRB1, DQA1, DQB1 y DPB1 en 101 niños con atresia de vía biliares, se estudio el polimorfismo en genes de la familia de la interleucina 1 y en los promotores de la interleucina 19 y del factor alfa de la necrosis tumoral. Los

resultados se compararon con un grupo control y no se encontraron diferencias significativas. Por inmunohistoquímica, en 47 casos de atresia de vías biliares se mostró la presencia de infiltrados celulares en los conductos biliares, pero no hubo expresión de marcadores citotóxicos como perforina, granzyme B o FasL. , en otro estudio se observó actividad de linfocitos T citotóxicos contra el epitelio biliar en pacientes con atresia de vías biliares a diferencia de lo hallado en pacientes con cirrosis biliar primaria. La atresia de vías biliares también se ha relacionado a la exposición a toxinas y alteraciones vasculares, esta última está basada en evidencias experimentales (4,9,12,13).

Se han realizado trabajos de experimentación en animales en donde la interrupción al flujo hepático fetal provocó atresia de vías biliares (12); las primeras alteraciones vasculares fueron descritas en 1959 como cambios hiperplásicos e hipertróficos en las ramas de las *arterias* hepáticas en los espacios porta (12,13). Sin embargo, las arterias hepáticas del árbol biliar extrahepático nunca habían sido estudiadas hasta en 1993 por Ho y colaboradores (13), los cuales estudian el árbol biliar extrahepático y la morfología de las *arterias* de infantes con atresia de vías biliares; entre las alteraciones que ellos encuentran están, cambios pseudoangiomatoides e hipertrofia de la capa media arterial (13). La patología vascular hepática ha sido estudiada no solo en la atresia de vías biliares, sino en diferentes entidades; existen diversos estudios donde se reporta que cambios vasculares provocan enfermedades distintas, por ejemplo la esclerosis de la vena portal intrahepática ha sido asociada a la hipertensión portal clínica e idiopática; en la hiperplasia focal y en la hiperplasia nodular regenerativa existen estudios morfométricos que sustentan esta hipótesis, donde estas últimas se origina de una posible respuesta a la venopatía portal obliterativa (15-17). Lui y col. , (14) llevaron a cabo un estudio morfológico sobre las alteraciones vasculares

del trasplante, las cuales están relacionadas con el rechazo agudo y crónico, estudiaron las arterias, la vena porta y la vena hepática, evaluando el grado de estenosis de la luz en grados del 0 al 4, lesiones de la íntima, la disrupción de las fibras elásticas y fibrosis de la íntima (14).

La atresia de vías biliares sigue siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad en los primeros tres meses de vida extrauterina y su definición y mecanismos patogénicos esperan aún ser aclarados; todos los estudios que contribuyan a esclarecerlos ayudarán al entendimiento de la enfermedad y, por ende, al manejo racional de la misma, por lo anterior se requiere obtener todo tipo de información sobre los mecanismos de daño tisular. Como se mencionó anteriormente una de las teorías propuestas para explicar el desarrollo de la atresia de vías biliares extrahepática es aquella que plantea las alteraciones vasculares, la cual se ha centrado principalmente en aquellas manifestadas en las *arterias* y el árbol venoso no se le ha presentado mayor atención. Sin embargo existen dos evidencias que hacen suponer que existen lesiones de la vena porta: la primera observada corresponde a la dificultad que durante el proceso quirúrgico se ha tenido en el momento de efectuar la anastomosis en la vena porta, ya que esta se desgarró con más facilidad de lo habitual, la segunda observación se ha hecho a nivel microscópico en donde se han encontrado cambios en las *venas porta* tanto en el material de biopsias como de autopsias de los niños con atresia de vías biliares, a los cuales no se les ha dado importancia. El objetivo de este estudio fue evaluar los cambios histológicos vasculares venosos y arteriales con el fin de tratar de determinar si ayudan en parte a explicar la enfermedad o determinar de antemano su conducta biológica, así como clasificar y evaluar la extensión de la afección venosa y arterial primaria en las atresias de vías biliares,

así como su extensión y, de existir, en el futuro se trataría de determinar su impacto clínico.

Cuadro 1. Causas de colestasis neonatal

<p>Colestasis asociado a infección:</p> <p>Infeción bacteriana</p> <p>Sepsis bacteriana generalizada (gram negativos)</p> <p>Sífilis</p> <p>Toxoplasmosis</p> <p>Tuberculosis</p> <p>Listeriosis</p> <p>Infeción viral congénita</p> <p>Citomegalovirus</p> <p>Virus herpes</p> <p>Virus de la hepatitis B</p> <p>Virus de la rubeola</p> <p>Parvovirus B19</p> <p>Desórdenes metabólicos</p> <p>Desórdenes en la síntesis y metabolismo de ácidos biliares</p> <p>Deficiencias primarias de enzimas</p> <p>Deficiencias secundarias (desórdenes peroxisómicos)</p> <p>Desórdenes en el metabolismo de carbohidratos</p> <p>Galactosemia</p> <p>Fructosemia</p> <p>Glucogenosis tipo IV</p> <p>Desórdenes en el metabolismo de aminoácidos</p> <p>Tirosinemia</p> <p>Hipermetioninemia</p> <p>Desórdenes en el metabolismo de lípidos</p> <p>Enfermedad de Wolman</p> <p>Enfermedad de Gaucher</p> <p>Enfermedad de Niemann Pick</p> <p>Defectos en el ciclo de la urea</p> <p>Desórdenes en el metabolismo de metales</p> <p>Hepatopatías mitocondriales</p> <p>Tóxicos y drogas</p> <p>Colestasis asociada a nutrición parenteral total</p> <p>Sepsis con posible endotoxemia</p>	<p>Alteraciones cromosómicas o genéticas</p> <p>Trisomía E</p> <p>Síndrome de Down</p> <p>Síndrome Donahues</p> <p>ANATOMICOS</p> <p>Fibrosis hepática congénita</p> <p>Enfermedad de Caroli</p> <p>Misceláneos</p> <p>Obstrucción intestinal</p> <p>Colangitis esclerosante neonatal</p> <p>Lupus eritematoso neonatal</p> <p>Síndrome de Dubin Johnson</p> <p>Síndrome de disfunción renal, enfermedad pigmentaria</p> <p>artrogriposis</p> <p>Desórdenes anatómicos extrahepáticos</p> <p>Atresia biliar (síndrome de poliesplenía)</p> <p>Quiste del colédoco</p> <p>Perforación espontánea del conducto biliar</p> <p>Enfermedad acalculosa de la vesícula biliar</p> <p>Colangitis esclerosante neonatal</p> <p>Anomalías en la unión pancreático duodenal- colédoco</p> <p>Colestasis intrahepática</p> <p>Persistente</p> <p>Hepatitis neonatal idiopática</p> <p>Con disminución de conductos biliares</p> <p>Displasia arteriohepática (síndrome de Alagille)</p> <p>Colestasis intrahepática familiar progresiva</p> <p>Síndrome de Bayler</p> <p>Síndrome de Nielsen</p> <p>Colestasis intrahepática crónica familiar benigna</p> <p>Recurrente</p> <p>Colestasis recurrente familiar benigna</p> <p>Linfedema con colestasis recurrente benigna</p>
--	--

Cuadro 1. Tomado de Ishak KG. Developmental abnormalities and liver disease in childhood. En: MacSween RNM, Burt AD, Portmann B C (eds). Pathology of the Liver, 4ta ed. Churchill Livingstone, London 2002.

Material y métodos.

Se realizó un estudio retrospectivo, abierto, longitudinal y descriptivo de un grupo secuencial de pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares extrahepática, atendidos en el Hospital infantil de México Federico Gómez de mayo de 1994 a mayo del 2005. De los archivos del Departamento de Patología clínica y Experimental se tomaron todos los casos en los cuales se les realizó estudio histopatológico de biopsias o piezas quirúrgicas de las vías biliares, así como todos los casos de explantes hepáticos, obtenidos durante los procedimientos de trasplante hepático, los casos de explante hepático con diagnóstico diferente a atresia de vías biliares fueron utilizados como testigos (Figura 1 y 2.). Se eliminaron todos aquellos casos que no contaron con laminillas o bloques. Se seleccionaron los casos que incluían vena porta, vena y arterias lobares, venas y arterias interlobares, así como arterias y venas medianas, con diámetro alrededor de 100 a 300 μm , arterias y venas pequeñas, con diámetro alrededor de 100 a 45 μm .



Figura 1. Pieza quirúrgica en un caso de atresia de vías biliares, se observa porta hepatis (▼) y vesícula biliar en el extremo inferior (◆).



Figura 2. Producto de explante, hepático en una paciente con atresia de vías biliares, se observa intestino adosado al hilio como parte de la portoenteroanastomosis (▼) así como lagos biliares extensos (◆).

Para establecer la presencia de lesión vascular se evaluaron los siguientes criterios histológicos: daño arterial, venoso o ambos que afectara el endotelio, a la capa elástica, muscular o adventicia. Se graduó la extensión del el daño de acuerdo al porcentaje de la circunferencia afectada de la siguiente manera:

- a. Grado 0 : sin lesión

- b. Grado 1: Hasta un 25% de la circunferencia
- c. Grado 2: 26% a 50% de la circunferencia
- d. Grado 3: 51% a 100% de la circunferencia

Se evaluó además el tipo de daño venoso y arterial de acuerdo a :

1. - Proliferación subendotelial e intimal:

Tipo a: Fibrosas (acelulares)

Tipo b: Celulares (células de músculo liso, macrófagos, células mononucleares)

2. - Integridad de la elástica:

Tipo a: Desdoblamiento, definido como la partición longitudinal de la elástica, que le da el aspecto de duplicación.

Tipo b: Fragmentación

3.- Hipertrofia de la media

4. - Edema de la pared

5. - Deposito de glicosaminoglicanos

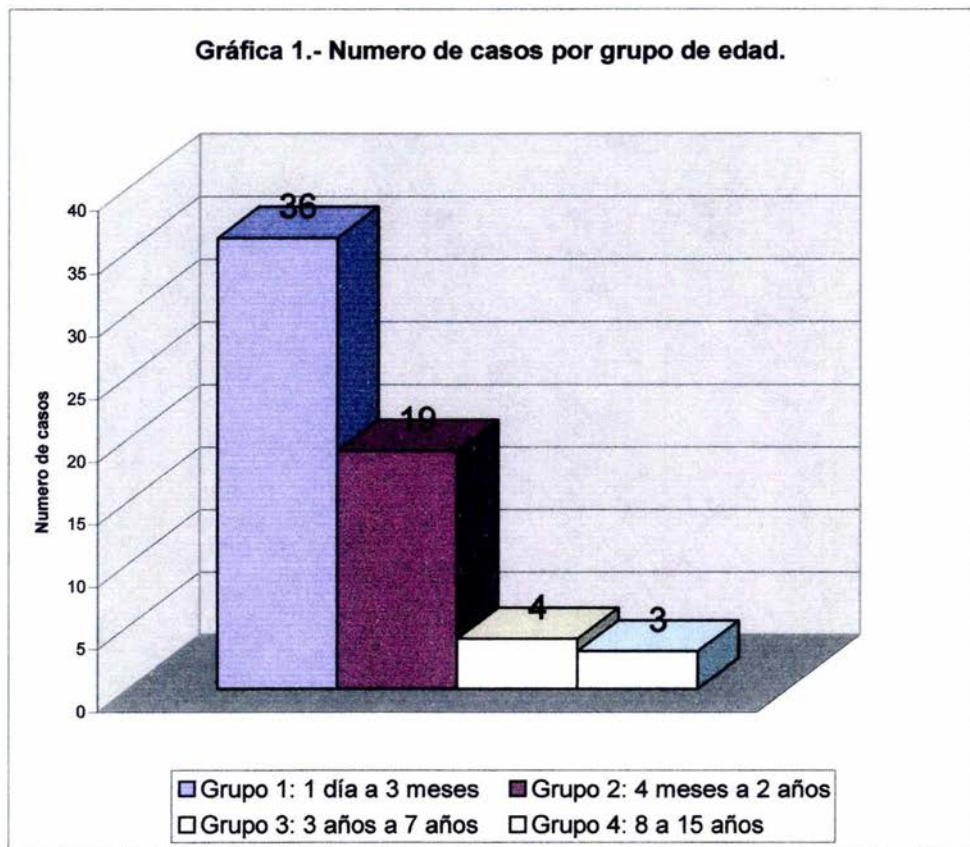
6. – Calcificaciones

7. - Fibrosis perivenular

Se efectuaron reacciones de histoquímica como auxiliares para la evaluar los depósitos de glicosaminoglicanos, fibrosis y calcificaciones, tales como PAS, hierro coloidal, Perls, Von Kossa, Masson, mucicarmin y fibras elásticas de forma convencional, se realizó además reacciones de inmunohistoquímica para CD20, CD3, CD 68, como auxiliar para evaluar la presencia de macrófagos y de células inflamatorias mononucleares, estas se efectuaron con el siguiente método: en portaobjetos previamente silanizados se montaron cortes de 3 mm, se secaron en forma horizontal, se desparafinaron y se hidrataron, con recuperación antigénica en horno de microondas a baño maría por 5 minutos. Se disminuyó la temperatura con la muestra bajo chorro de agua y posteriormente se lavaron con agua corriente. La peroxidasa endógena se inhibió de 10 a 15 minutos a temperatura ambiente, se enjuagaron en agua corriente e incubaron con PBS 10' en cámara húmeda con el anticuerpo primario, 1 h a temperatura ambiente y refrigeración durante la noche. Se enjuagaron una a una y se incubaron todas juntas en PBS por 5', posteriormente con anticuerpos de enlace (Ig biotiniladas) por 30' y se revelaron con DAB durante 5', la reacción se detuvo enjuagando con agua corriente, se contratiñeron con hematoxilina de Harris (15 a 20 baños), se enjuagaron y contrastaron con carbonato de litio, la deshidratación, aclaramiento y montaje se efectuaron de forma habitual. La evaluación de las fibras elásticas se realizó con luz ultravioleta con el microscopio de luz fluorescente Leica DMRX.

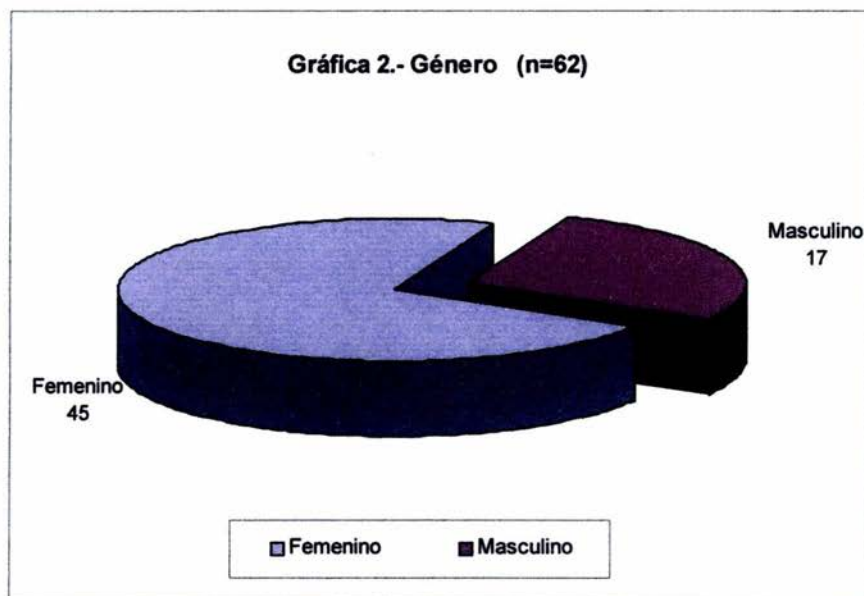
Resultados

Se analizaron un total de 400 cortes histológicos, que correspondieron a 62 pacientes con atresia de vías biliares, cuyas edades variaron de 1 día de vida a 15 años, con promedio de 3 meses, media de 5.2 meses; la edad se distribuyó de la siguiente manera:



Gráfica 1. – En esta gráfica se observa que predomina el grupo 1 que corresponde a la edad de 1 día a 3 meses.

De todos los casos 45 correspondieron al sexo femenino y 17 al sexo masculino como se encuentra en la gráfica 2.

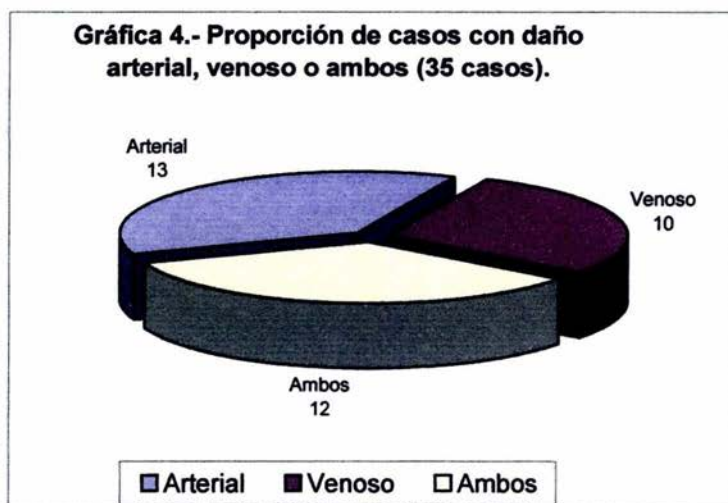


Gráfica 2. En esta gráfica se observa la distribución de los casos por sexo.

De los 62 pacientes, 27 no presentaron daño vascular, todos ellos tenían vasos medianos y pequeños, solo seis de ellos tenían ramas de la vena porta. Los 35 casos restantes, tuvieron algún tipo de lesión vascular que afectó a las arterias, venas o a ambos. (Gráficas 3 y 4)

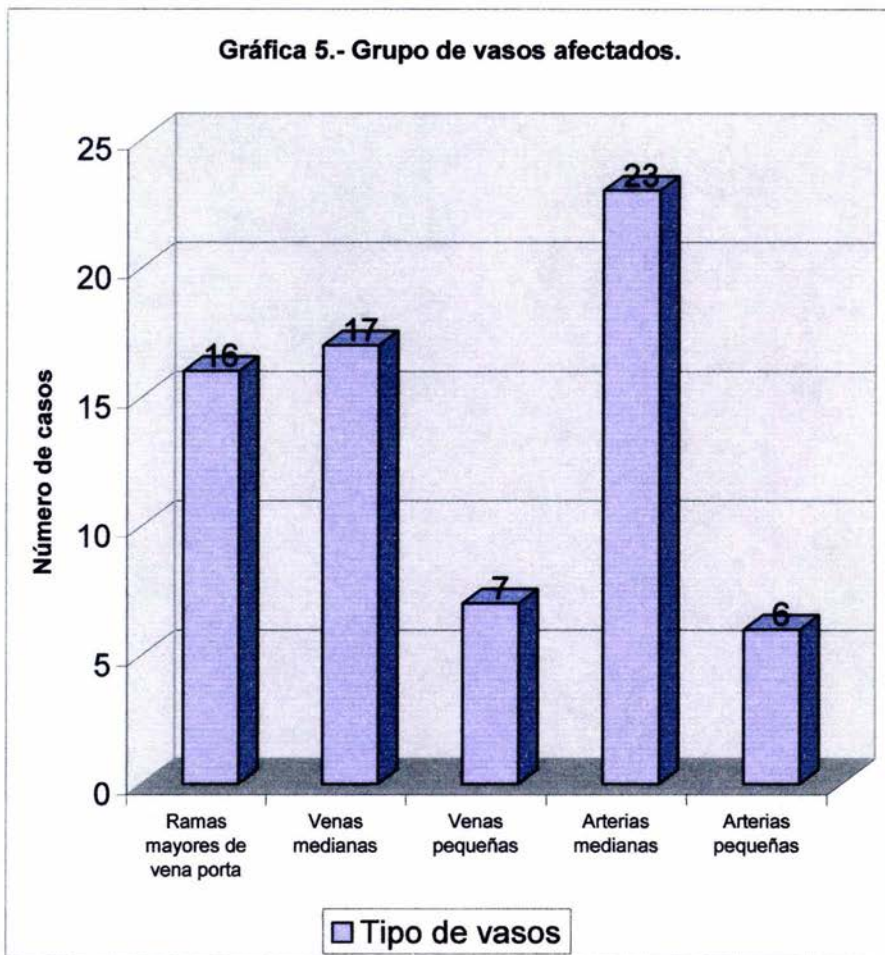


Gráfica 3. En esta imagen se observa el número de casos que presentaron algún tipo de lesión vascular, el cual correspondió a 35 pacientes.



Gráfica 4. De los 35 casos que presentaron lesión, 13 presentaban solo daño arterial, 10 daño venoso y 12 ambos.

Gráfica 5.- Grupo de vasos afectados.



Gráfica 5.- En esta gráfica se observa el número de vasos que presentaban lesión de los 35 pacientes, algunos presentaban solo lesión arterial, otros presentaron lesión arterial, venosa y de la vena porta.

Cuadro 2.- Distribución de casos en los diferentes tipos de vasos encontrados.

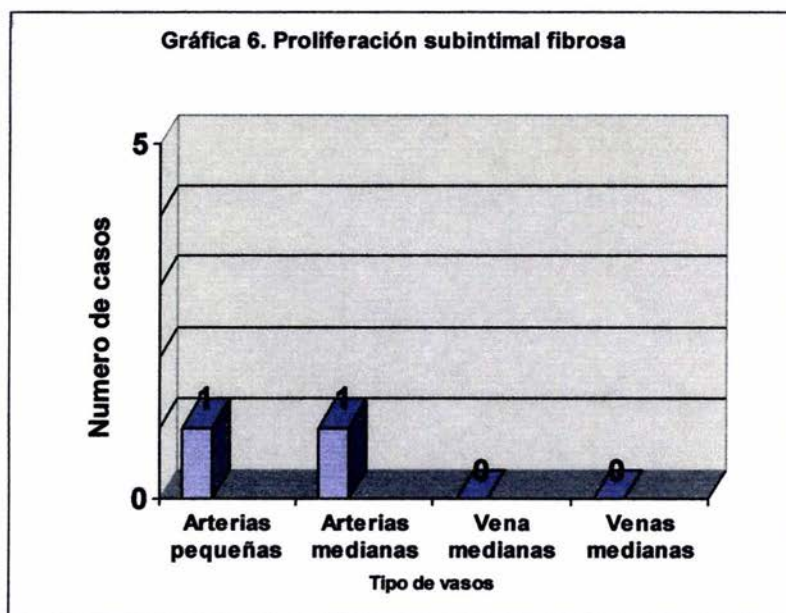
Tipo de vaso	Vena porta	Venas pequeñas	Venas medianas	Arterias pequeñas	Arterias medianas
Sin daño	8	55	45	56	39
Con daño	16	7	17	6	23
Total de casos	24	62	62	62	62

Cuadro 2. En este cuadro se resume el total de los 62 casos estudiados, solo 24 tuvieron vena porta, todos presentaron venas y arterias pequeñas y medianas, aunque no todas presentaron daño.

Las arterias y venas medianas fueron las más afectadas, de estas 13 casos compartían lesiones con arterias y venas pequeñas (cuadro2, grafica 5) .

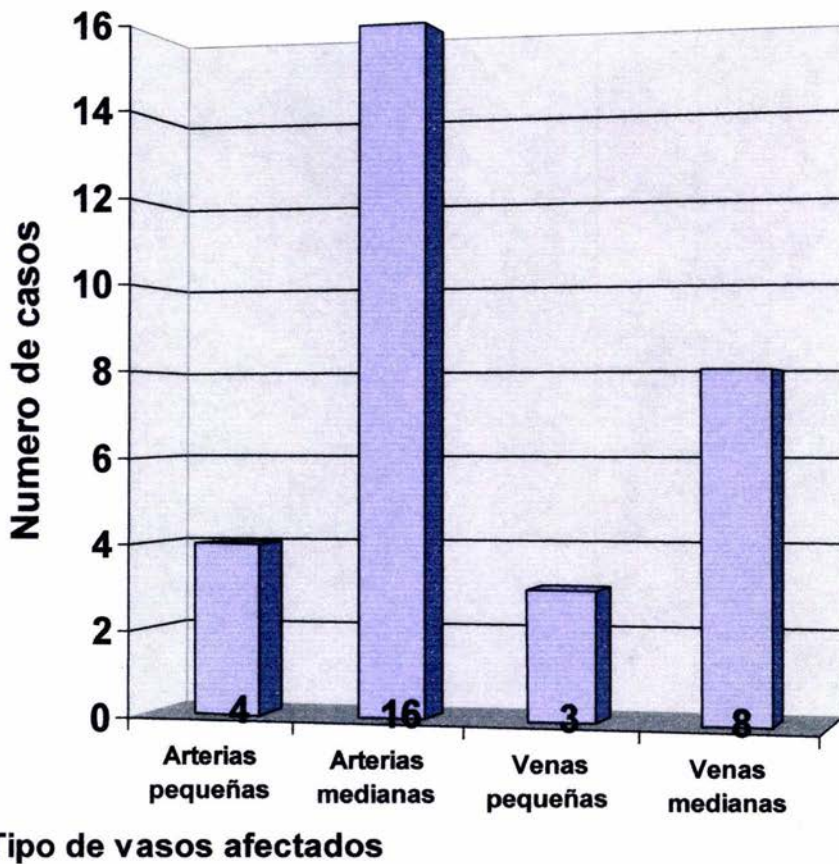
Las lesiones arteriales se distribuyeron de la siguiente manera:

1. Proliferación subendotelial e intimal: la fibrosa (acelular) se presento en dos casos , la celular en 24 casos, de arterias y venas medianas, en estos mismos casos se encontraron afectados simultáneamente arterias pequeñas y arterias medianas (Gráfica 6 y 7) . Los casos de proliferación subendotelial e intimal celulares, mostraron diferente tipos de células, como inflamatorias mononucleares, macrófagos, miofibroblastos, como se ilustra en la figura 1 a 5.



Gráfica 6. Casos de proliferación subintimal fibrosa en dos casos.

Gráfica 7. Proliferación subintimal celular



Gráfica 7. Esta gráfica muestra los diferentes vasos afectados por la proliferación subintimal celular.

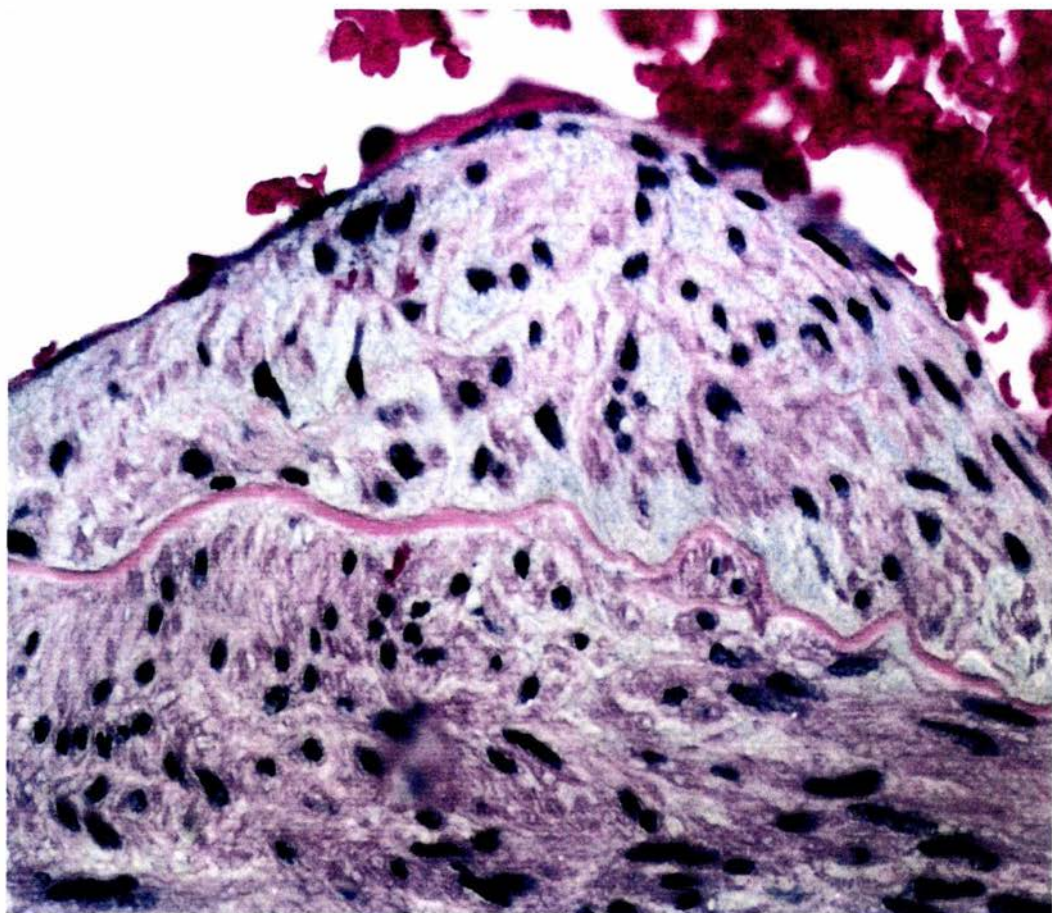


Figura 3. Proliferación subendotelial que afecta a una artera mediana, se observan células como miofibroblastos y mononucleares que forman esta lesión. (H y E magnificación original X400)

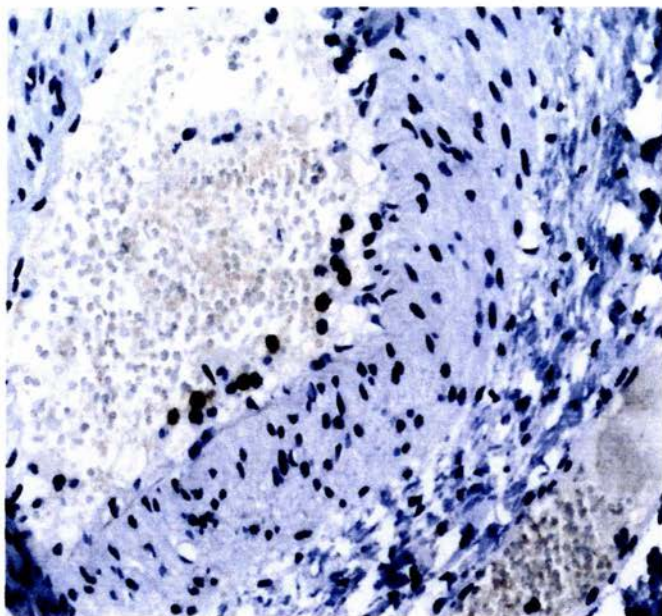


Figura 4. CD20 en la proliferación subendotelial que afecta a una arteria mediana. (H y E magnificación original X400)

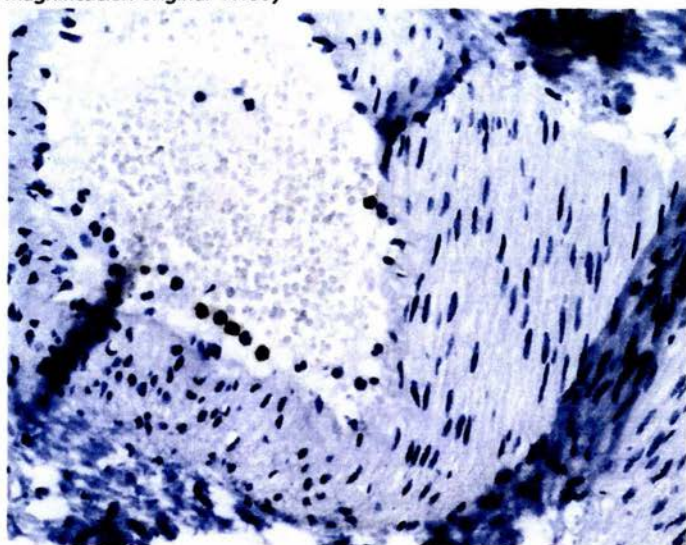


Figura 5. CD3 en la proliferación subendotelial que afecta a una arteria mediana. (H y E magnificación original X400)

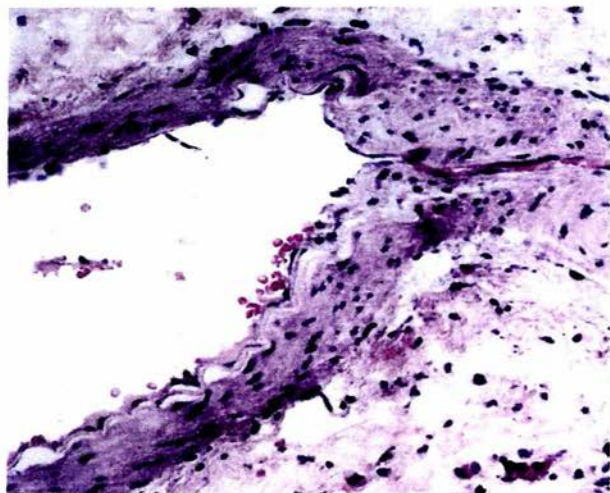


Figura 6. Proliferación subendotelial y ruptura de fibras elásticas en una arteria mediana. (H y E magnificación original x 400)

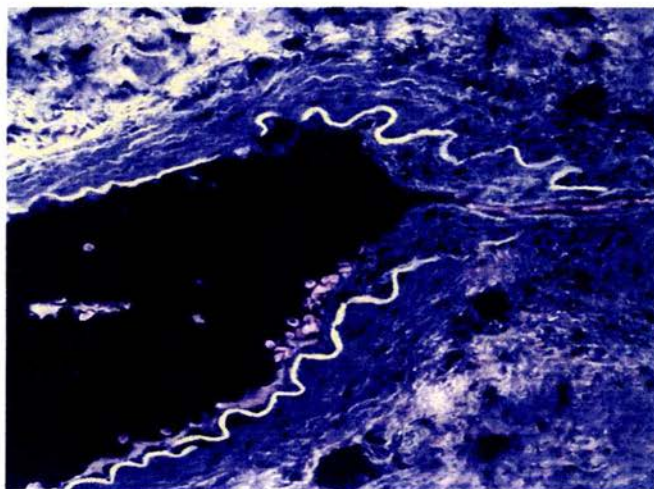
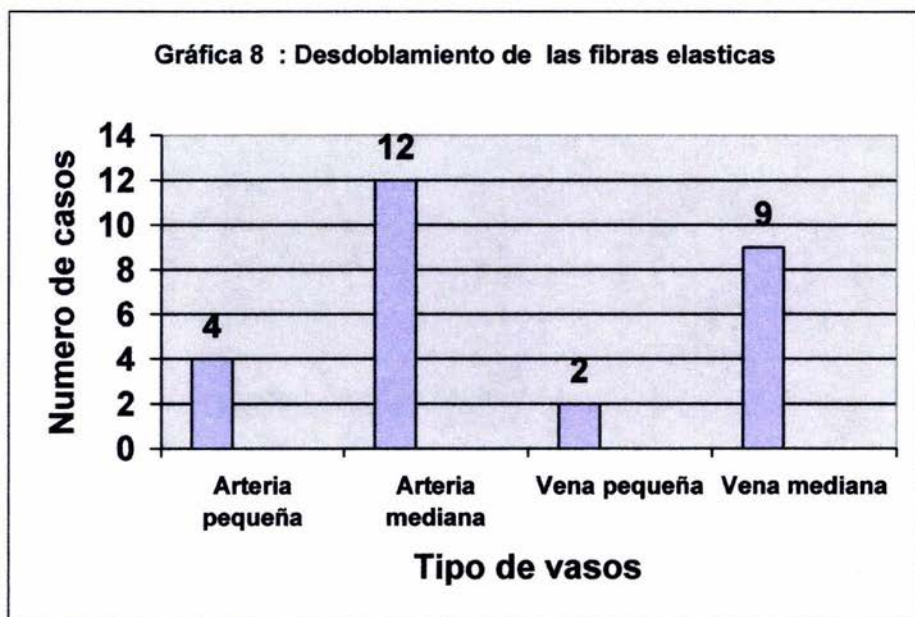


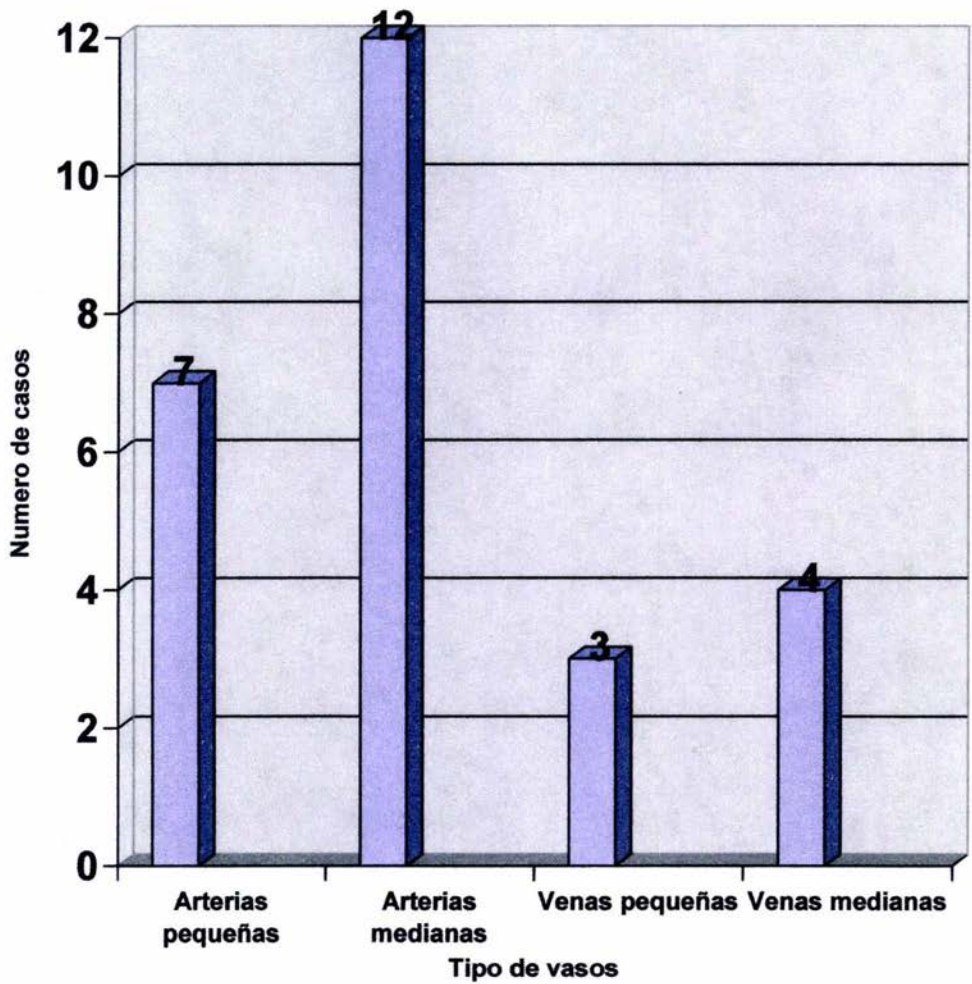
Figura 7. Proliferación subendotelial y ruptura de fibras elásticas misma lesión que la anterior, vista con luz ultravioleta. (magnificación original x 400)

2. Desdoblamiento de las fibras elásticas: se presentó en 12 arterias medianas y en 9 venas medianas. La fragmentación de las fibras elásticas se presentó en 12 arterias medianas, en 7 arterias pequeñas, 4 venas medianas y 3 pequeñas. Gráfica 8 y 9. Las figuras 8 a 13 ejemplifican estos cambios.



Gráfica 8. Desdoblamiento de las fibras elásticas en los diferentes vasos.

Grafica 9. Ruptura de las fibras elásticas



Gráfica 9. Ruptura de las fibras elásticas en los diferentes vasos

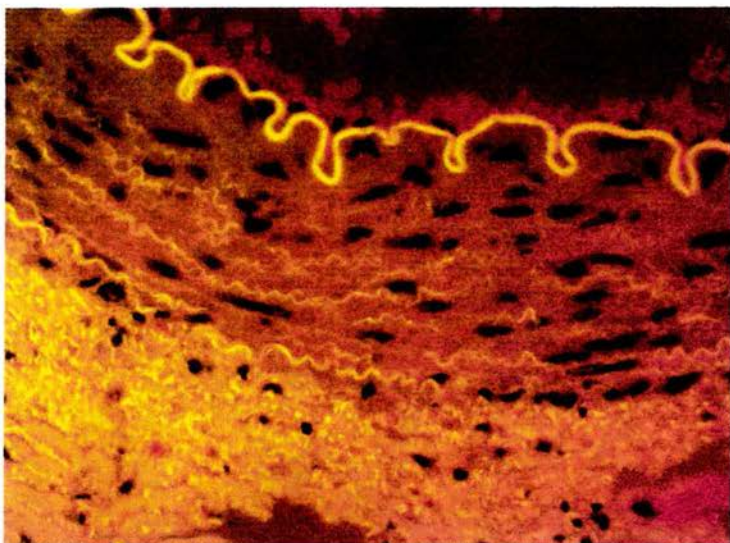


Figura 8. Fibras elásticas normales en una vena mediana, vista con luz ultravioleta en el microscopio de fluorescencia. (magnificación original X 400)

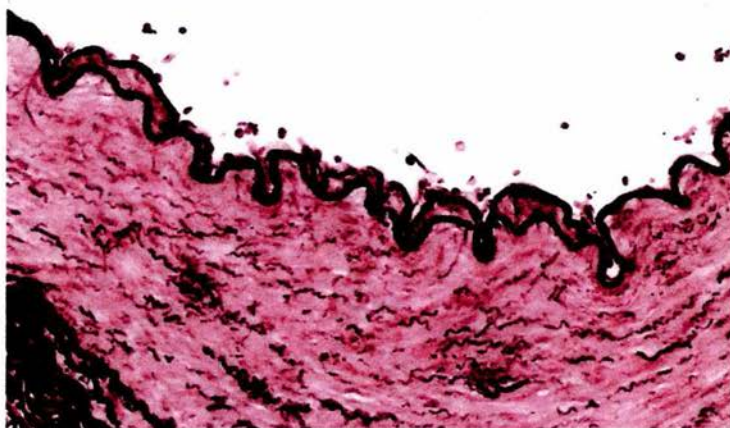


Figura 9. Desdoblamiento de las fibras elásticas en una vena mediana, compárese con la imagen superior. (Verhoeff magnificación original X 400)

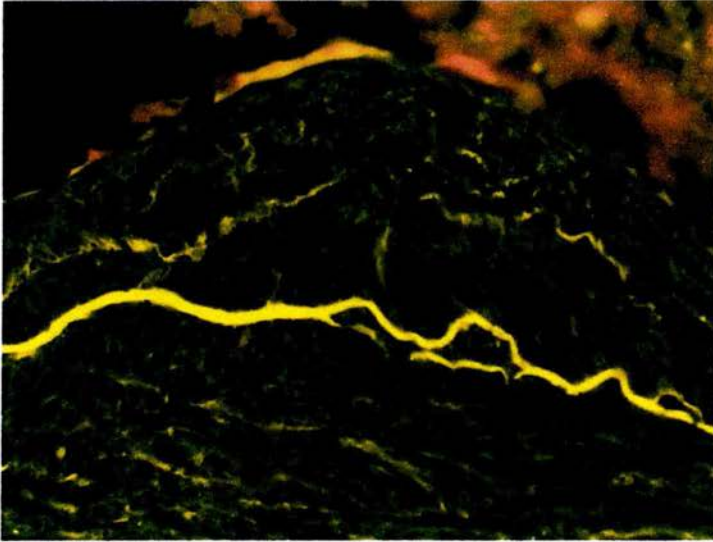


Figura 10. Desdoblamiento de las fibras elásticas en una arteria mediana, que además se acompaña de proliferación subendotelial. (Luz ultravioleta magnificación original X 400)

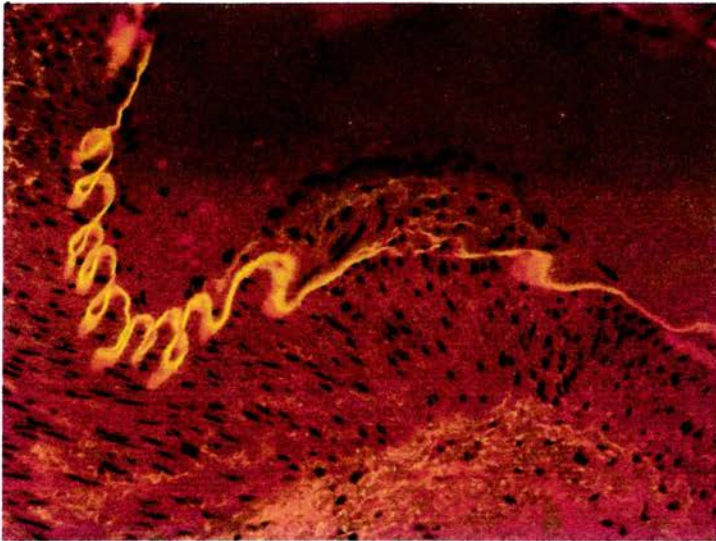


Figura 11. Fragmentación de las fibras elásticas y proliferación subendotelial focal. (Magnificación original X 400)

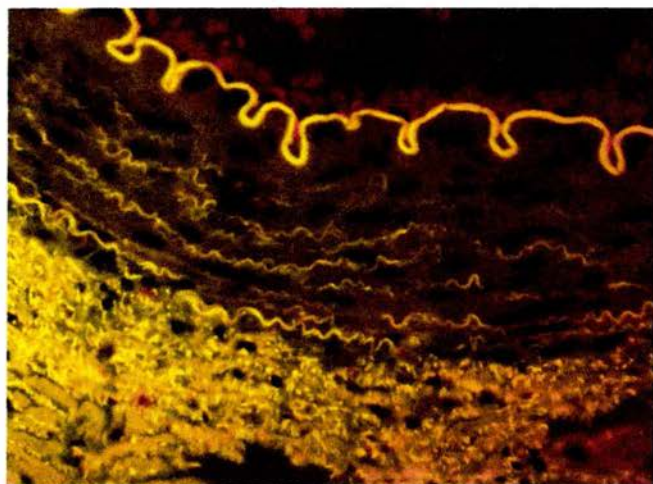


Figura 12. Fibras elásticas normales en una vena mediana.
(Luz ultravioleta, magnificación original X 400)

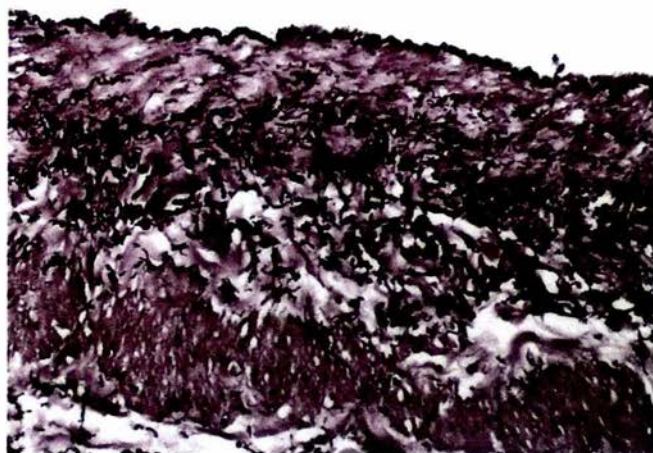
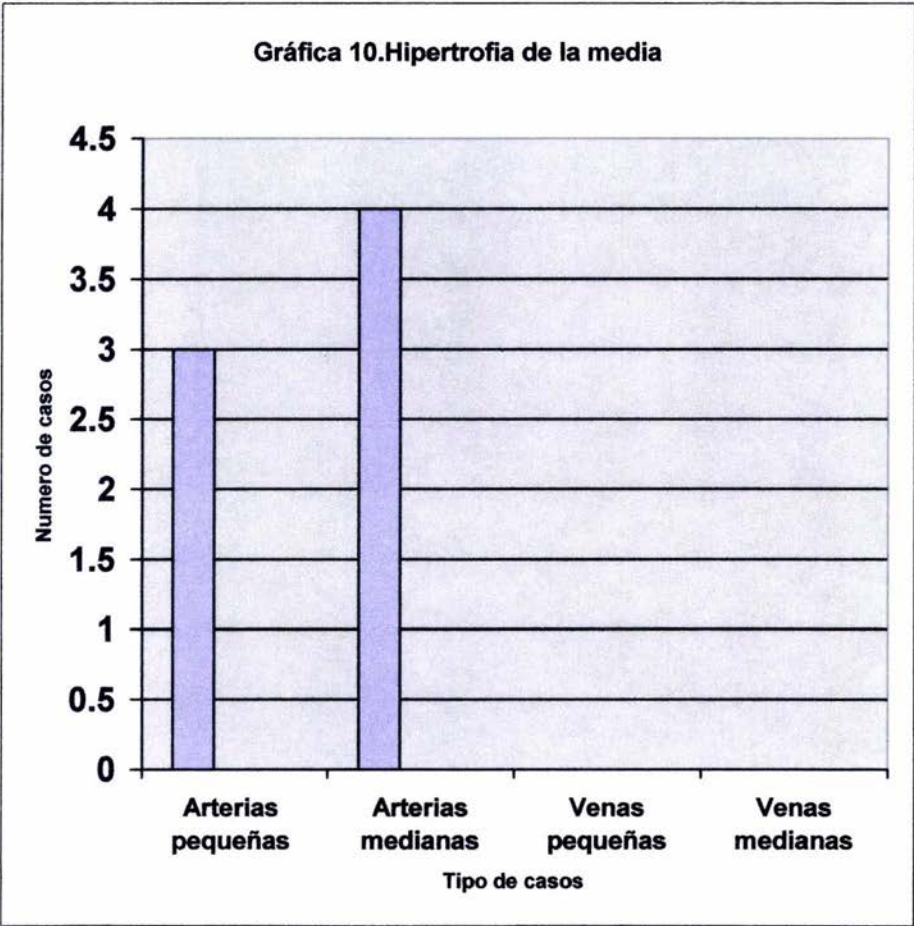


Figura 13. Fragmentación de las fibras elásticas en una vena mediana,
compárese con la imagen superior. (Verhoeff magnificación original X
400)

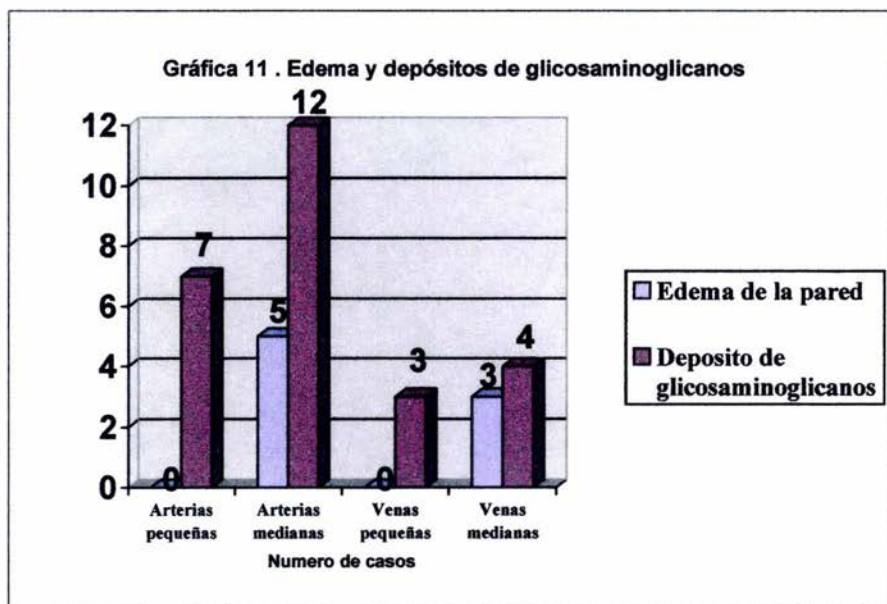
3. Hipertrofia de la media se presentó en 7 casos, en 4 arterias medianas y en 3 arterias pequeñas. Gráfica 10



Gráfica 10. Casos con hipertrofia de la media.

Los cambios venosos observados fueron los siguientes:

1.- Deposito de glicosaminoglicanos: En 12 arterias medianas, 7 pequeñas, 4 venas medianas y 3 venas pequeñas, además se acompañaron con edema en 5 arterias medianas y en 3 venas medianas (Gráfica 11, Figuras 14 a 17).



Gráfica 11 . Casos con degeneración mixomatosa caracterizados por depósito de glicosaminoglicanos con o sin edema.

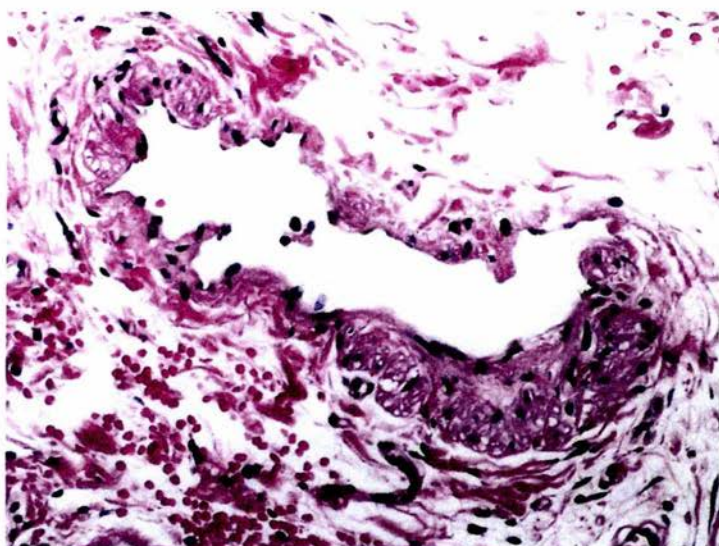


Figura 14. Arteria pequeña con degeneración mixomatosa. (H y E magnificación original X 100)

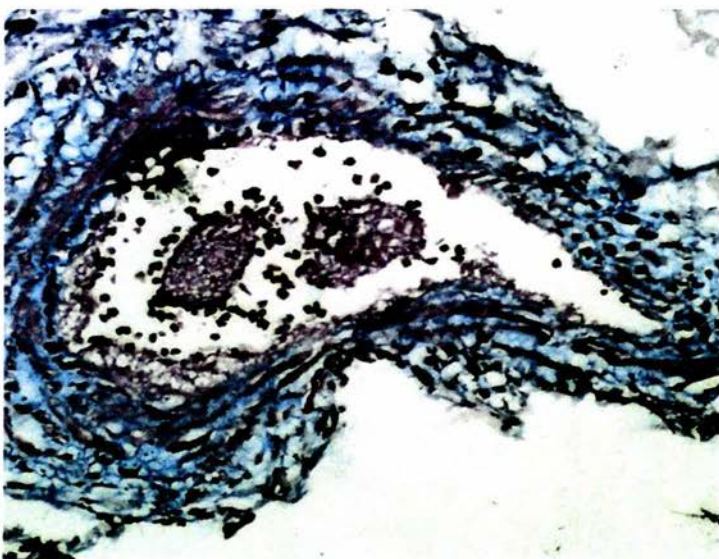


Figura 15. Vena pequeña con depósitos de glicosaminoglicanos y edema de la pared. (Azul alciano, magnificación original X 100)

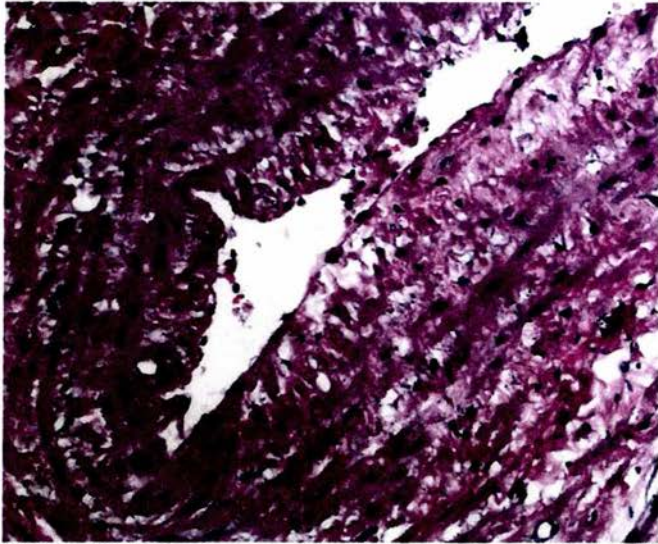


Figura 16. Vena mediana con edema de la pared. (H y E magnificación original X 200)

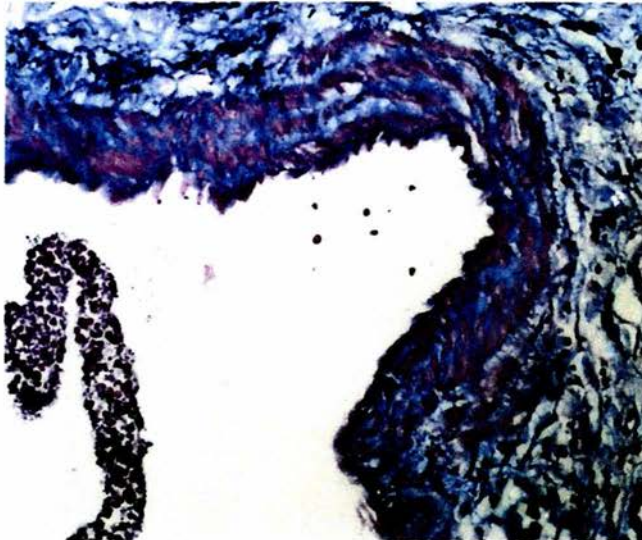
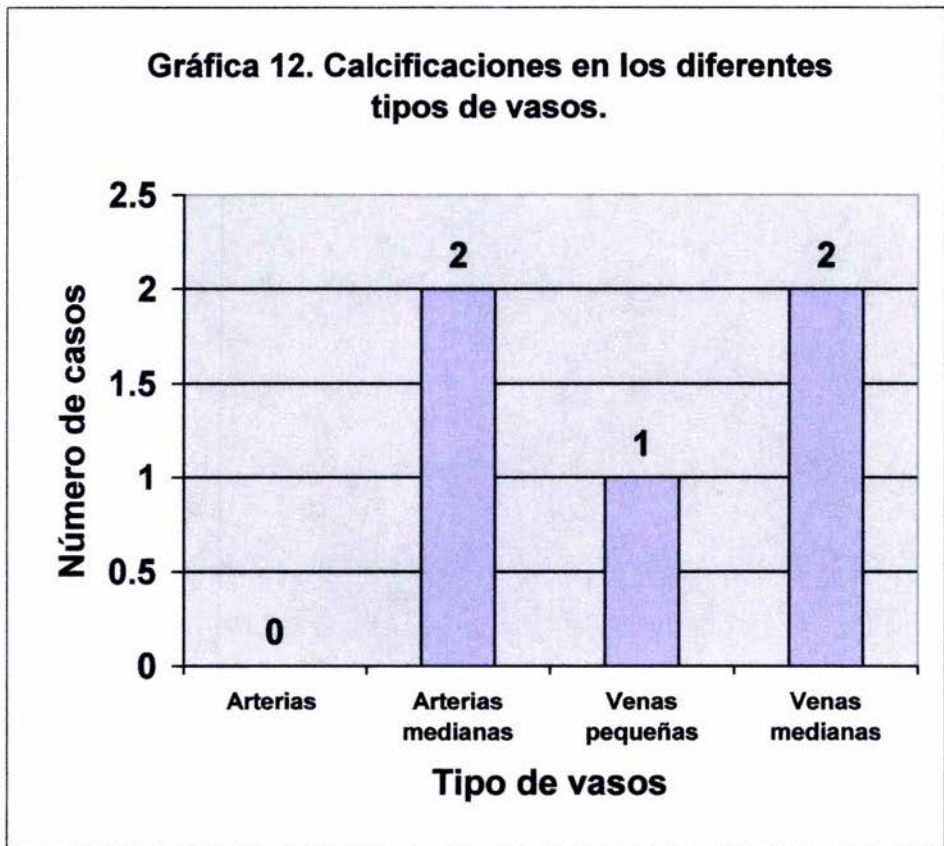


Figura 17. Deposito de glicosaminoglicanos en una vena mediana. (Azul alciano, magnificación original x 200)

Las calcificaciones se presentaron en 2 casos de arterias medianas, una vena pequeña y 2 venas medianas, (Gráfica 12 y figura 18). Solo hubo dos casos con fibrosis perivenular (Figura 19).



Gráfica 12. Esta gráfica muestra los diferentes tipos de vasos con calcificación.

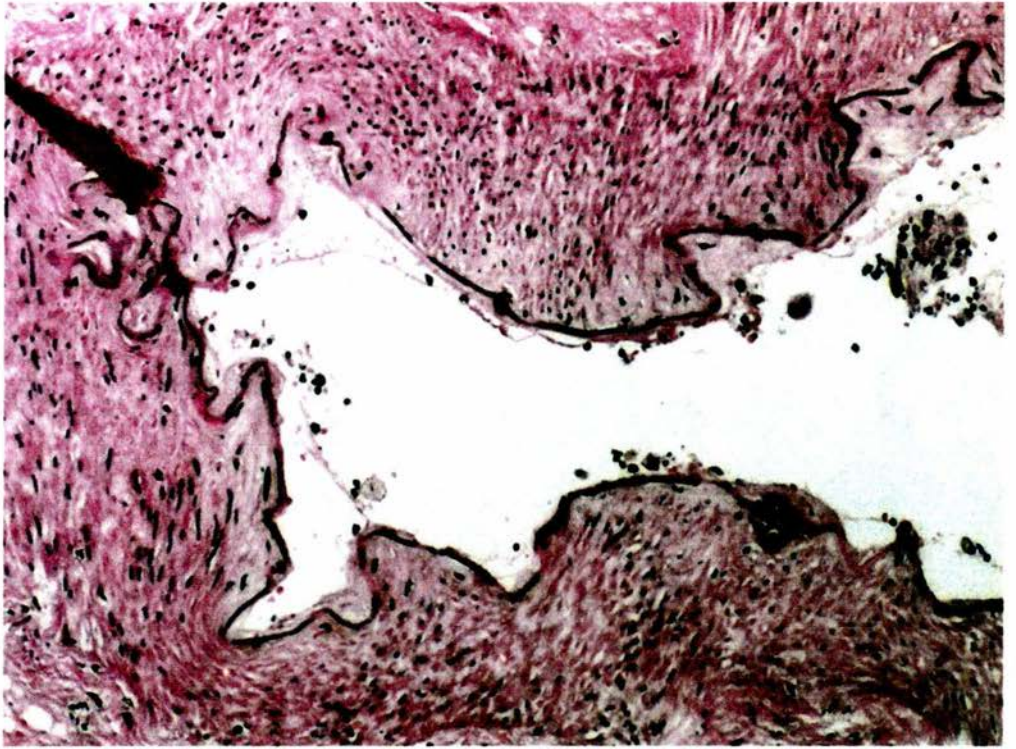


Figura 18 . Calcificaciones de la Intima en una arteria mediana. (H y E magnificación x 200)

Se observaron otras alteraciones las cuales fueron de forma aislada, como trombos venosos recanalizados, trombos arteriales, y aterosclerosis en arterias medianas. (Figura 20 a 22.)

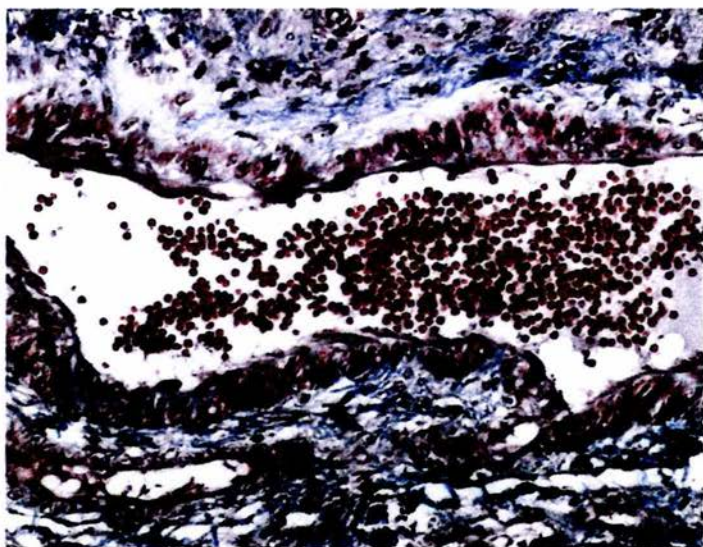


Figura 19. Tinción de Masson que muestra la fibrosis perivenular en una vena mediana. (Masson magnificación original X 300)

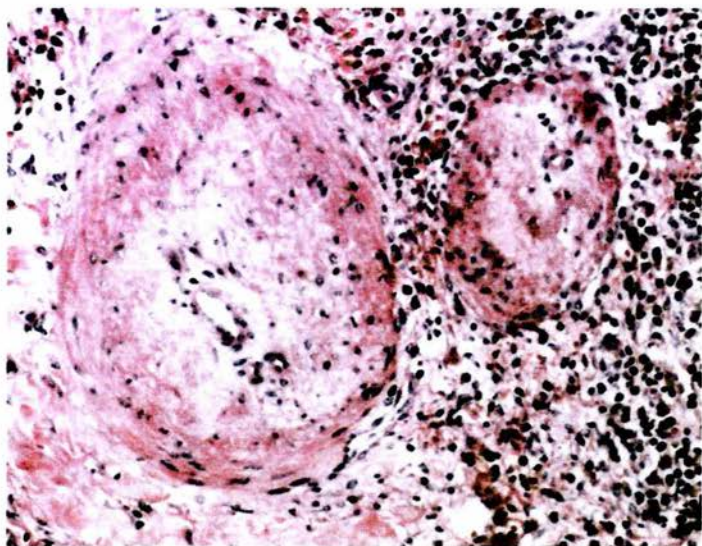


Figura 20. Trombos en pequeñas arterias. (H y E magnificación original 300)

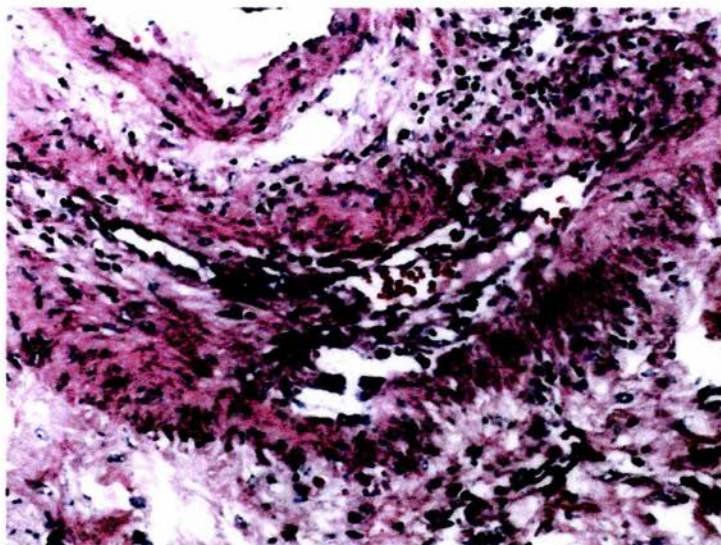


Figura 21. Trombos venosos recanalizados. (H y E magnificación original X 300)

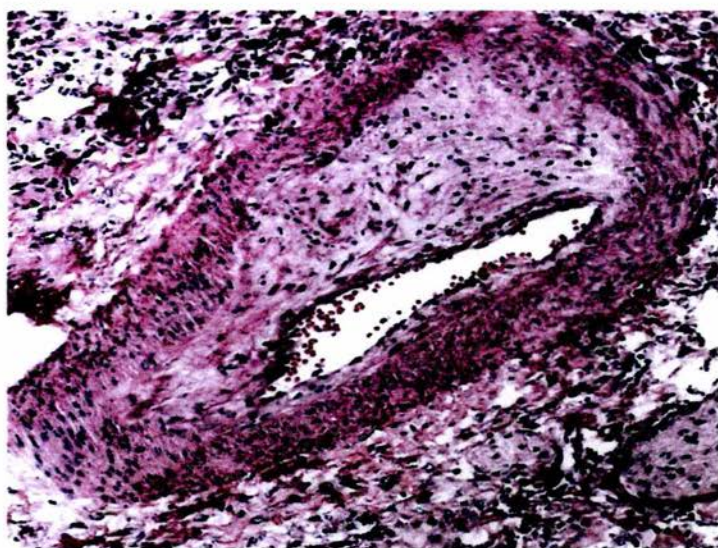
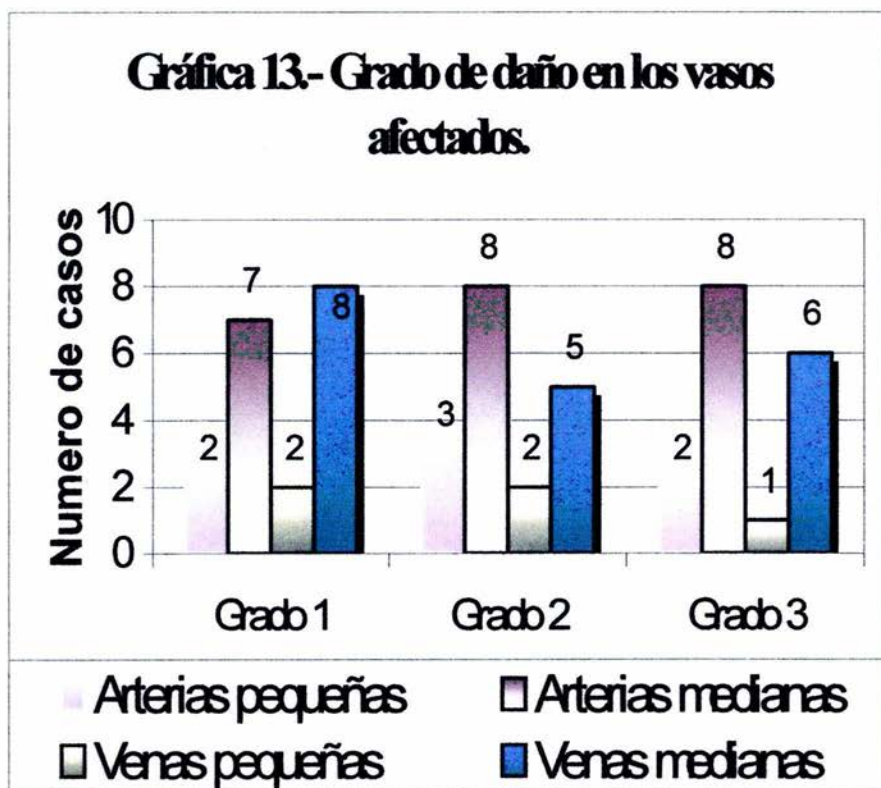


Figura 22. Lesión de aterosclerosis (H y E magnificación original X 300)

La extensión del daño se muestra en la Gráfica 13.



Gráfica 13. Grado de daño según la circunferencia afectada.

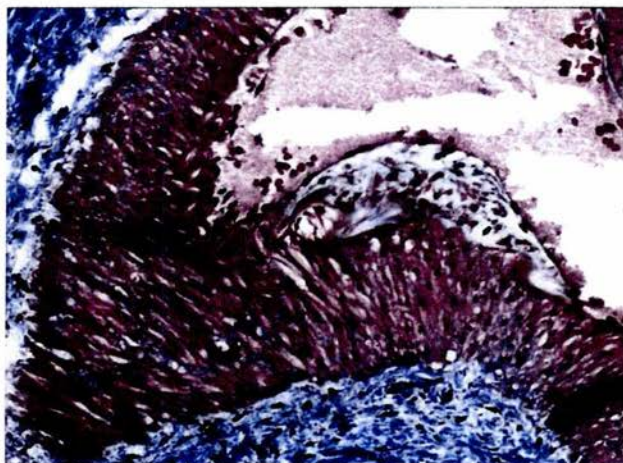


Figura 23 Grado 1. Proliferación subendotelial focal en en una arteria mediana, que ocupaba menos del 25% de toda la circunferencia. (Masson magnificación original X 300)

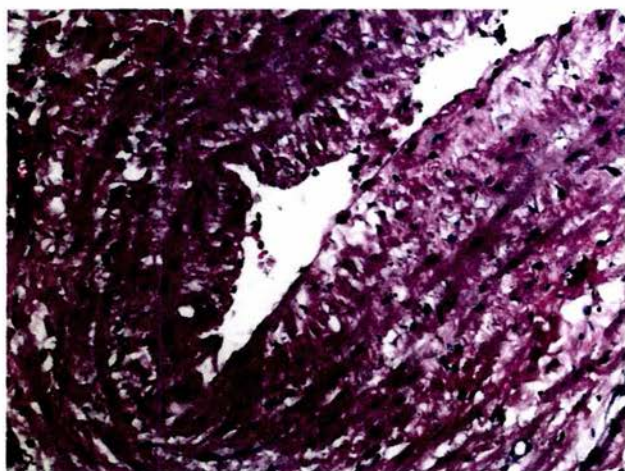
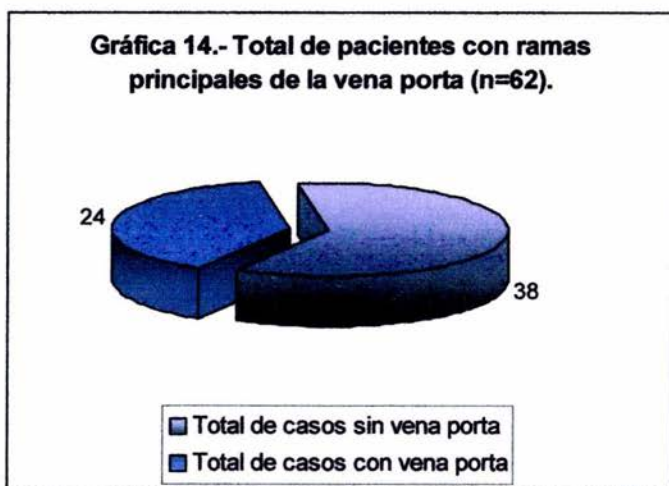
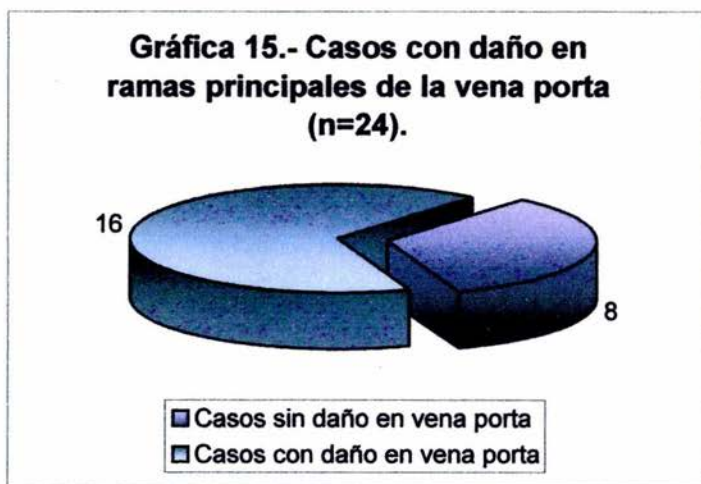


Figura 24. Grado 2. Edema de la pared de una vena mediana que afectaba más del 50 % de la circunferencia. (H y E magnificación original X 300)

De los 62 casos estudiados solo 24 incluían ramas principales de la vena porta, de los cuales 16 presentaron alteraciones morfológicas. (Gráfica 14 y 15).

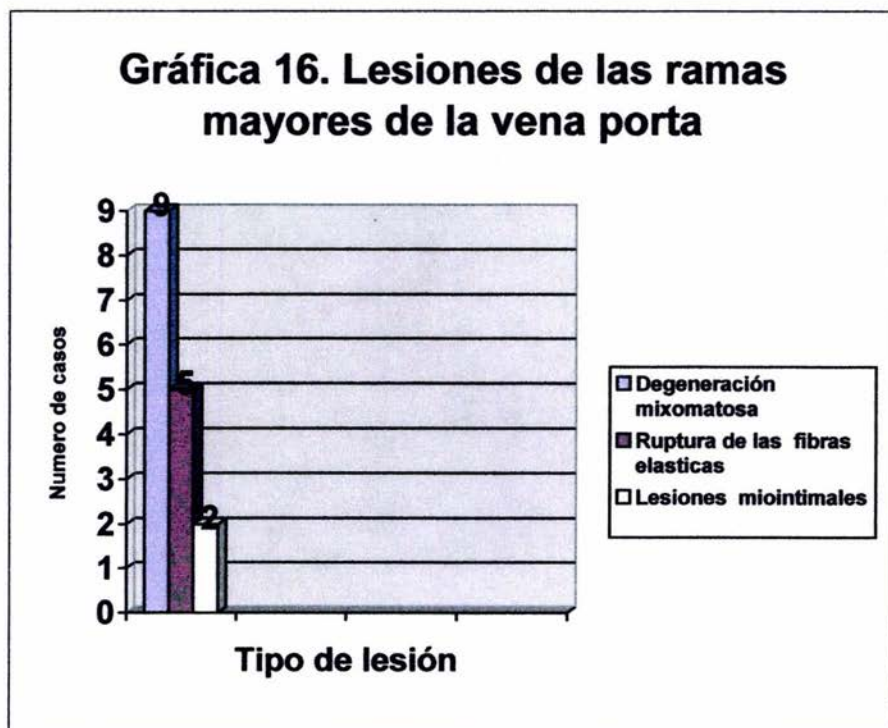


Gráfica 14. Esta grafica muestra el número de pacientes que presentaron vena porta.



Gráfica 15. De los 24 casos con daño en la vena porta , 8 no presentaron ninguna alteración.

La lesión más frecuente de las ramas mayores de la vena porta fue la degeneración mixomatosa en 9 de los casos, ruptura de las fibras elásticas en 5 casos y 2 con lesiones miointimales y presencia de macrófagos, una de ellas presento un trombo recanalizado, hubo tres más que presentaron edema de la pared, dos de ellas se acompañaron por ruptura de las fibras elásticas y uno con degeneración mixomatosa.



Gráfica 16. En esta gráfica se observan los diferentes tipos de lesión de las ramas de la vena porta.

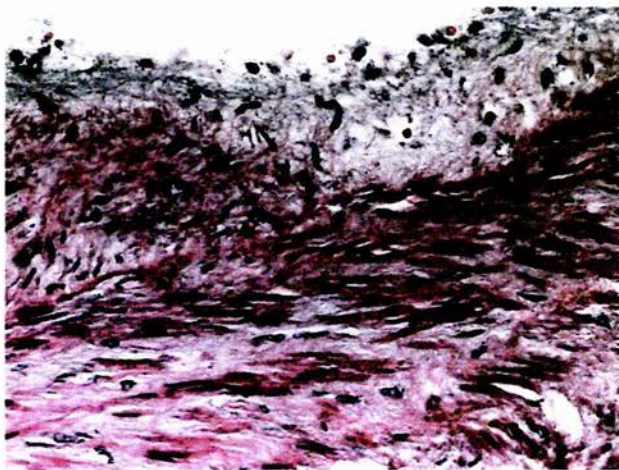


Figura 25. Vena porta con proliferación subendotelial, con presencia de células inflamatorias mononucleares (H y E X 300).

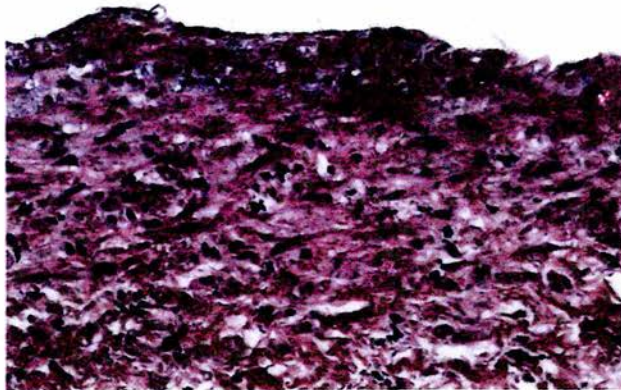


Figura 26. Vena porta con presencia de edema y depósitos de glicosaminoglicanos. (H y E X 300)

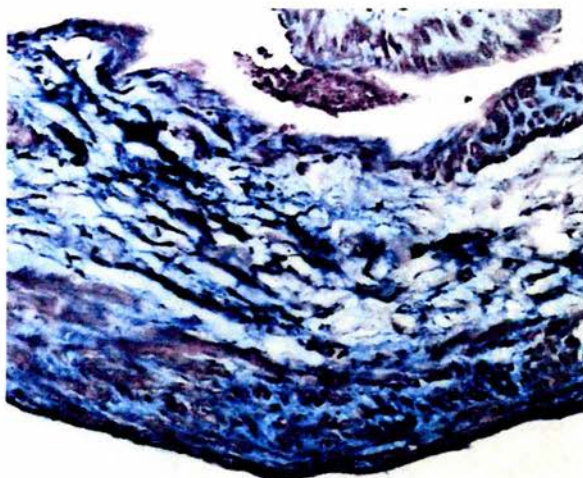


Figura 27. Degeneración mixotosa de la vena porta. (Azul alciano magnificación original X 300).

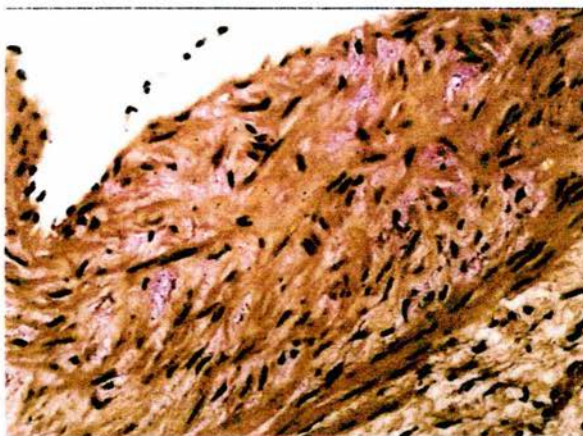
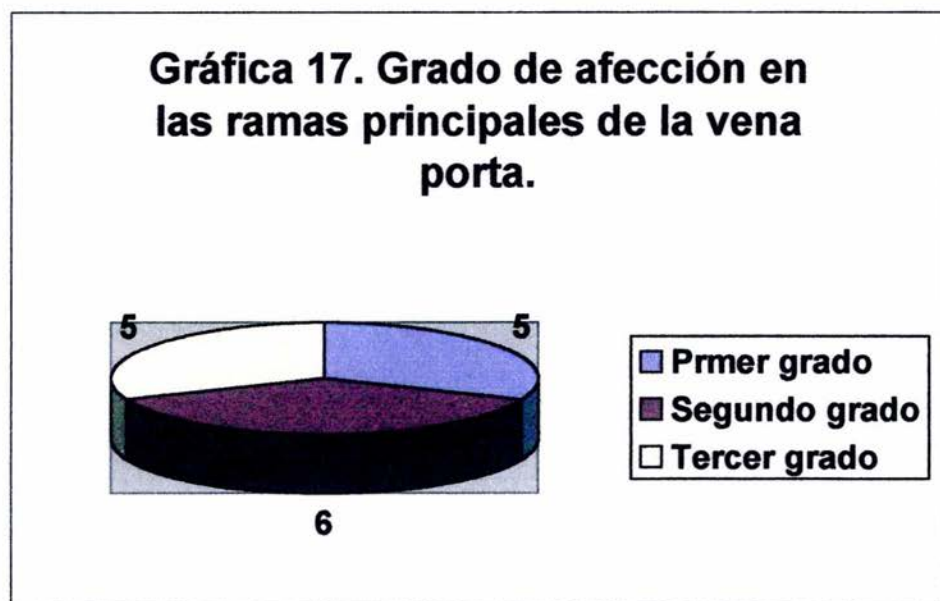


Figura 28. Depósitos de glicosaminoglicanos en la vena porta.(Mucicarmin X 300).

Los grados de afección se distribuyeron de la siguiente manera, el segundo con 6 casos, el primero y el tercero con 5 casos cada uno (Gráfica 17)



Gráfica 17. Distribución de los diferentes grados encontrados, en la vena porta.

En las lesiones de la vena porta , las edades que presentaron mayor daño fue de 1 a 90 días con 7 casos seguido por los niños mayores de 3 años con 4 casos. De todos los casos que tuvieron daño a la vena porta, todos se acompañaron de otras lesiones, venosas o arteriales.

De los 35 que presentaron daño vascular en arterias, vena medianas y pequeñas, las edades en las que se encontró más daño correspondió a la edad de 1 día a 90 días con 18 casos. La edad de a 2 a 3 años con 5 casos y en más de 3 años de edad 6 casos.

DISCUSIÓN

Nuestro grupo de pacientes con atresia de vías biliares, es semejante a los descritos en otros trabajos, tanto por la edad de presentación como por el predominio del género femenino (9, 11,13).

De los 62 casos estudiados solo en 24 se contó con vasos sanguíneos de gran calibre que correspondían a ramas principales de la vena porta, de estos 24 casos, en 16 (es decir en dos tercio de ellos), se encontraron lesiones evidentes bajo el microscopio. En todos los casos se encontraron arterias medianas y sólo 23 de ellas exhibían algún tipo de lesiones microscópicas, es decir la lesión venosa es la más frecuente, aparentemente, que la arterial sobre todo si consideramos que en 38 casos no fue posible evaluar venas de gran calibre, en donde presuponemos que al menos en algunas de ellas habría también daño de la pared lo que aumentaría el total de casos con daño vascular venoso.

Por otra parte la lesión venosa se encontró en diversos vasos medianos y pequeños, llama la atención que las lesiones en general no afectaban extensamente a los vasos sino que lo hacían de forma focal lo que nos hace pensar que estas lesiones se distribuyen en forma de "parches". La lesión venosa que con mayor frecuencia se encontró fue la degeneración mixomatosa de su pared mientras que en la arterial fue la lesión del tipo de la aterosclerosis.

Cabe destacar que las lesiones se encontraron desde los primeros meses de vida y la magnitud del daño no se incrementó significativamente con la edad. Por lo anterior es factible suponer que el daño venoso está presente desde las primeras etapas de la enfermedad y no es un epifenómeno del daño inflamatorio asociado a la atresia de vías biliares extrahepáticas. Por otro lado es de suponerse que aquellos casos que no contaban con ramas grandes de la vena porta también presentaban la lesión, ya

que en algunos casos se encontraron lesiones venosas en vasos medianos y pequeños.

Las alteraciones vasculares venosas que describimos predominaron en este estudio no han sido descritas previamente, hasta donde se sabemos, por lo que nuestros hallazgos pueden contribuir al conocimiento de la patogenia de la atresia de vías biliares extrahepáticas. Además es posible que las lesiones descritas en el presente estudio expliquen las complicaciones vasculares quirúrgicas que se han observado en algunos pacientes.

Las lesiones arteriales encontradas en algunos casos recuerdan a la arteriopatía del trasplante lo que apoyaría la intervención de mecanismos complejos de autoinmunidad como se ha reportado por otros autores. (10) Es probable que las alteraciones vasculares en su conjunto arteriales y venosas, sean parte de alteraciones locales de la inmunidad y que el daño vascular contribuya de alguna manera a perpetuar el proceso destructivo del árbol biliar. Queda aun por establecer las especulaciones previamente señaladas tienen alguna repercusión clínica y en el comportamiento biológico de la enfermedad, pero sin duda el haber documentado la lesión venosa en las ramas de la vena porta permiten conocer más, esta compleja entidad.

CONCLUSIONES

1. Las alteraciones vasculares son un hallazgo común en la atresia de vías biliares, tanto en la vasculatura arterial como en la venosa.
2. Las alteraciones vasculares de las ramas mayores de la vena porta se encuentran en, al menos, dos tercios de los casos.
3. Las alteraciones venosas se presentan desde edades tempranas y parece, ser parte de la lesión de la atresia de vías biliares extrahepática.
4. Nuestros hallazgos permitirán plantear nuevas estrategias en el estudio de la atresia de vías biliares.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Balistrei WF. Neonatal cholestasis: lesson from the past, issues for the future. *Semin Liver Dis* 1987; 7: 61-66
2. Karrer FM, Bensard DD. Neonatal cholestasis. *Semin Pediatr Surg* 2000; 4:166-169
3. Bousvaros A, Locaille F, Lillehei C. Colestasis neonatal. *Int Semin Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 3:1-11
4. Sokol R, Mack C, Narkewicz MR and Karrer FM. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 1: 4-21
5. Russo PA, Mitchell GA and Tanguay RM. Tyrosinemia: A review. *Pediatr Dev Pathol* 2001; 4:212-221
6. Knisely AS. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis: A personal perspective *Pediatr Dev Pathol* 2000; 3:113-125
7. Bove KE, Daugherty CC, Tyson W, Mieray G, Heubi JE, Balistreri W. Bile acid synthetic defects and liver disease. *Pediatr Dev Pathol* 2000; 3:1-16
8. Phillips J, Blendis L, Poucell S, Patterson J, Petric M, Robert E. Cols. Syncytial giant cell hepatitis. sporadic hepatitis with distinctive pathological features, a severe clinical course and paramyxoviral features. *N Engl J Med* 1991; 7:455-460
9. Kahn E. Biliary atresia revised. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7 :109-124

10. Kobayashi H, Li Z, Yamataka A, Lane GJ and Miyano T. Role of immunologic costimulatory Factors in the Pathogenesis of biliary atresia. *J Pediatr Surg* 2003; 6:892-896
11. Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le PC, Golmard JL, Auvert B. Prognosis of atresia in the era of liver transplantation: French National Study From 1986 to 1996. *Hepatology* 1999; 3:606-611
12. Klippel CH. A new theory of biliary atresia. *J Pediatr. Surg* 1972; 6:651-654
13. Ho CW, Shioda K, Shirasaki K, Takahashi S, Tokimatsu and Maeda K. The pathogenesis of biliary atresia: A morphological study of the hepatobiliary system and the hepatic artery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 1:53-60
14. Liu G, Butany J, Wanless IR, Cameron R, Greig P and Levy G. The vascular pathology of human hepatic allograft. *Hum Pathol* 1993; 2:182-188
15. Wanless IR, Bernier V, Seger M. Intrahepatic portal vein sclerosis in patients without a history of liver disease. An autopsy study. *Am J Pathol* 1982; 106:63-70
16. Balistreri WF. Liver diseases in infancy and childhood. En: Shiff E R, Sorrell M F, Maddrey W C (eds) . *Disease of the Liver*, 8ava ed. Lippincott Raven, New York 1999. p. 1357-1512.
17. Ishak KG. Developmental abnormalities and liver disease in childhood. En: MacSween RNM, Burt AD, Portmann B C (eds). *Pathology of the Liver*, 4ta ed. Churchill Livingstone, London 2002. p. 107-154.