



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**



**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**DESCRIPCIÓN ANATOMOCLÍNICA DE CINCO CASOS  
AUTOPSIADOS DE ATRESIA DE VÍAS BILIARES DE  
TIPO FETAL.**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN  
PATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA**

**DR. ALFONSO GILBERTO RAMÍREZ RISTORI**

**TUTOR DE TESIS:**

**DRA. CECILIA RIDAURA SANZ**

**COTUTOR:**

**DR. CELSO TOMÁS CORCUERA DELGADO**

**CIUDAD DE MÉXICO, 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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).

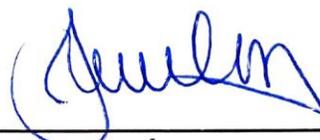
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**DESCRIPCIÓN ANATOMOCLÍNICA DE CINCO CASOS  
AUTOPSIADOS DE ATRESIA DE VÍAS BILIARES DE TIPO FETAL.**



---

**DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



---

**DR. GABRIEL GUTIÉRREZ MORALES  
ENCARGADO DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



---

**DRA. CECILIA RIDAURA SÁNZ  
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE PATOLOGÍA PEDIÁTRICA**



---

**TUTORA DE TESIS  
DRA. CECILIA RIDAURA SÁNZ**

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradezco a mis padres y a mi pareja Alejandra, por el apoyo y amor inconmensurables que me han brindado para culminar todos los proyectos de mi vida, siendo este el más reciente; sin su apoyo esta labor no habría sido posible.

Agradezco profundamente a mis maestros y profesores titulares, Dra. Cecilia Ridaura Sanz y Dr. Eduardo López Corella, por su dedicación y empeño en mi formación como patólogo pediatra; siendo ustedes los pilares de la patología pediátrica mexicana, su huella es indeleble e imperecedera.

Particularmente agradezco al Dr. Celso Tomás Corcuera Delgado, amigo y maestro de numerosas y valiosas enseñanzas académicas y filosóficas; siempre recuerdo las reflexiones papinistas y rusófilas que con tanto esmero inculca en sus alumnos.

A mis demás profesores, Dr. Rodolfo Rodríguez Jurado, Dr. Pedro Pasquel y Dr. Mauricio Rojas Maruri, quienes depositaron en mí su confianza y empatía.

A mis compañeras, colegas y amigas de generación, Karina y Estela. Nuestra amistad, apoyo y lealtad hicieron amena, fructífera y trascendental esta formación. No hubiera podido tener mejores camaradas para nuestras diversas hazañas.

Al personal del Departamento de Patología Pediátrica del INP, a todos sin particular excepción (Lalo, Cynthia, Betty, Isa, Elvia, Erika, César, Raúl, América, Elodia, Melissa, y demás sin excepción), agradezco la disposición que me brindaron para trabajar juntos, la calidez del trato y el respaldo constante sin condiciones.

# ÍNDICE

Contenido	Página
Resumen estructurado	1
Marco teórico	2
Objetivo general	5
Material y métodos	5
Descripción de casos	6
Resultados	13
Discusión	16
Conclusiones	18
Bibliografía	19
Anexo 1	21
Anexo 2	23

## **RESUMEN ESTRUCTURADO:**

**INTRODUCCIÓN:** La atresia biliar (AB) es una patología del árbol biliar caracterizada por la obliteración de la luz con obstrucción del flujo biliar. Se reconocen dos formas: la forma perinatal (más frecuente, 65-90%) y la forma fetal o embrionaria (10-35%), ésta última con asociación de anomalías congénitas y un peor pronóstico. Hay pocos informes en la literatura sobre las características anatomoclínicas de esta variedad y en años recientes, la mayoría de ellos se han enfocado en la búsqueda de genes putativos responsables del espectro morfológico, aunque todavía no se ha concluido un papel etiopatogénico específico. Las anomalías congénitas asociadas a la AB fetal son muy variadas dependiendo de las series publicadas. En general suelen ser multiorgánicas afectando al sistema cardiovascular, con alteraciones de la lateralidad. Debido a la rareza de la AB fetal, a la presencia de anomalías asociadas y al desconocimiento de su etiología precisa, es pertinente describir las características anatomopatológicas de casos provenientes de diversas poblaciones confirmados en estudios *post mortem* en correlación con su presentación clínica. **OBJETIVO:** Describir las características clínicas, anatómicas, macroscópicas e histológicas de 5 casos de AB de tipo fetal del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se revisó el archivo de estudios de autopsia del Instituto Nacional de Pediatría realizados de 1971 al 2020 (49 años), con diagnóstico anatomopatológico de atresia de vías biliares; se seleccionaron los casos de atresia biliar de tipo fetal. De estos casos se obtuvieron los datos referidos en los expedientes clínicos y protocolos de autopsia y se revisaron las fotografías de piezas anatómicas y material histológico. **RESULTADOS:** Se encontraron cinco casos de la forma fetal en un total de 40 casos de autopsias con atresia biliar, todos asociados a síndromes de isomerismo izquierdo. Otras malformaciones en orden de frecuencia fueron poliesplenia (4), cardiopatía congénita (4), malrotación intestinal (3), alteraciones del páncreas (3) y atresia intestinal (1). Con respecto a alteración del árbol biliar encontramos cuatro casos de agenesia total o parcial y en dos casos se identificaron nidos de cartílago en la pared de remanentes de vesícula biliar. Fueron operados con portoenteroanastomosis tres casos. Las principales complicaciones y causa de muerte estuvieron relacionadas con la cardiopatía congénita o con infección y choque séptico. **CONCLUSIONES:** La forma fetal de AB es una variedad poco frecuente en nuestra población, las alteraciones encontradas en esta revisión de casos de autopsia sugieren que la atresia biliar fetal es parte del síndrome malformativo y diferente de la colangiopatía inflamatoria atroficante que ocurre en la forma de atresia biliar perinatal. A pesar de que estos cinco casos presentaron daño hepático por cirrosis biliar secundaria, la causa de muerte fue la insuficiencia cardíaca o complicaciones infecciosas postquirúrgicas, por lo que es conveniente evaluar en cada caso la oportunidad de reparación de la obstrucción biliar.

## MARCO TEÓRICO

La atresia biliar (AB) es una patología que involucra un segmento del árbol biliar extrahepático y que conlleva a obliteración parcial o completa del lumen biliar con obstrucción correspondiente del flujo biliar; ocurre en 8 de cada 15,000 nacidos vivos en los Estados Unidos, con incidencia anual de entre 250-400 casos nuevos por año.<sup>1</sup>

Es aproximadamente dos veces mayor en los niños afro-americanos que en los blancos y es más común en las niñas que en los niños.<sup>2</sup> Es la causa más común de ictericia neonatal para la cual se indica cirugía y la indicación más común para trasplante hepático en niños. La publicación de Kasai (en japonés en 1959 y en inglés en 1968) de éxitos con portoenteroanastomosis en estos pacientes representó no solo un mayor avance terapéutico, sino también proporcionó a los patólogos e investigadores especímenes del árbol biliar no disponibles y no valorados hasta ese entonces.

El fenotipo de la AB puede representar la vía final común de diversas etiologías.<sup>2, 3</sup> Dos formas de atresia biliar son generalmente reconocidas,<sup>4</sup> aunque pueden existir más. La más común es la forma **perinatal**, que representa la mayoría de los casos (65-90%); estos niños típicamente tienen una apariencia sana, son de peso promedio y tienen una historia de heces pigmentadas al nacimiento que progresan a la acolia; desarrollan ictericia entre las 4 y 8 semanas de edad. La forma menos común **fetal** o **embrionaria** ocurre en 10-35% de los casos.<sup>4</sup> Estos niños presentan acolia y colestasis desde el nacimiento, son prematuros o hipotróficos y además tienen anomalías congénitas asociadas tales como poliesplenia y asplenia, defectos cardiovasculares, situs inversus abdominal, malrotación intestinal y otras malformaciones de la vena porta y arteria hepática, y en general un peor pronóstico.<sup>5</sup>

A diferencia de la forma perinatal que es un padecimiento adquirido en la vida intrauterina y causada por agentes infecciosos o tóxicos, la AB fetal es resultado de un defecto en la morfogénesis ya sea por malformación primaria o interrupción del desarrollo en etapas tempranas de la formación de la placa biliar asociada con el síndrome de poliesplenia.<sup>6-8</sup> La secuencia o síndrome de poliesplenia es un trastorno

de lateralidad del desarrollo, los componentes principales incluyen interrupción del segmento suprarrenal de la vena cava inferior con la continuación de la ácigo, una vena portal preduodenal, hígado simétrico, malrotación intestinal, anomalías *situs (inversus, ambiguo)*, anomalías bronquiales y poliesplenía. Una constelación similar de anomalías de simetría viscerales y desarrollo hepatobiliar se ha reportado en un modelo de ratón con mutaciones o deleciones del gen *inversin (inv)*,<sup>9</sup> aunque no se ha detectado del gen humano correspondiente en una serie de casos con AB y trastornos de lateralidad.<sup>10</sup> Otras proteínas reguladoras de la lateralización izquierda-derecha que se consideran implicadas en la patogénesis de la AB fetal son la proteína CRYPTIC (un cofactor de señalización Nodal) y el factor de transcripción de dedo de cinc *ZIC3*, así como genes modificadores de la cromatina, genes de impronta y genes de lateralidad como *ACVR2B*, *SPROUTY4* y *LEFT-YA*; sin embargo, hasta el momento permanece incierto si las anomalías en estos genes indican un mecanismo patogénico o resultan de la progresión de la enfermedad.<sup>11,12</sup> Recientemente se describió la participación de *FOXA2 (HNF3β)*, un factor de transcripción que regula el desarrollo de la yema hepática y otros tejidos endodérmicos, como un activador a la alza de la señalización Nodal, y en el cual las mutaciones por deleción se asocian con síndromes de heterotaxia, incluida la AB fetal.<sup>13</sup>

También se ha documentado en varios estudios una asociación elevada entre la AB fetal con malformaciones esplénicas y madres con diabetes mellitus gestacional.<sup>14</sup>

Dejada a su evolución natural la atresia de vías biliares es una enfermedad necesariamente mortal por insuficiencia hepática y/o complicaciones de hipertensión portal secundarias a la cirrosis biliar; sin embargo, el tiempo de sobrevida es variable dependiendo de varios factores entre los que destacan el tipo de atresia, las malformaciones concomitantes, el tratamiento médico de soporte, la velocidad del desarrollo de la fibrosis intrahepática y los mecanismos de compensación funcional del hepatocito. En los casos que son sometidos a cirugía derivativa del flujo biliar y

fallecen se encontrarán además algunas complicaciones directamente relacionadas con la cirugía, colangitis y septicemia.<sup>15</sup>

La tasa de sobrevida en los pacientes con AB fetal, incluyendo aquellos con síndrome de “malformación esplénica con AB”, que han sido operados con procedimiento de Kasai, es menor que la sobrevida global; la enfermedad congénita cardíaca agrava, aunque no en gran parte, la diferencia en las tasas de sobrevida, y se cree que existen otros factores aún no dilucidados que contribuyen a la menor sobrevida.<sup>16</sup>

En un estudio de 56 casos con síndrome de poliesplenia, también denominado AB con malformación esplénica,<sup>17</sup> se reportaron las siguientes anomalías viscerales y vasculares: alteraciones del bazo (policiesplenia, doble bazo y asplenia); *situs inversus* abdominal; alteraciones de la vena porta (vena porta preduodenal, ausencia de porta con cortocircuito mesentérico-hemiácigos y arterialización hepática, vena porta anómala con anastomosis porta-vena umbilical); ausencia de la vena cava inferior; anomalías estructurales cardíacas (tetralogía de Fallot, anomalía del arco aórtico, hipoplasia pulmonar izquierda severa, coartación de aorta, corazón izquierdo hipoplásico, defecto del tabique ventricular, defecto del tabique auricular, foramen oval persistente, conducto arterioso persistente, estenosis de la arteria pulmonar y dextrocardia con situs inverso abdominal); anomalías hepáticas y biliares (vesícula biliar de lado izquierdo, hígado central simétrico con vesícula biliar central anterior atrésica, ausencia completa del conducto biliar común distal); anomalías del páncreas (páncreas anular, ausencia de cola pancreática, páncreas en posición anterior); anomalías intestinales (malrotación intestinal, atresia duodenal) y otras anomalías (ausencia renal e hipoplasia pulmonar).

Otra serie de casos reciente reportó 40 pacientes con AB asociada a anomalías estructurales, de las cuales las más importantes fueron vasculares (anomalías de la porta hepatis), hernias de pared abdominal, malrotación intestinal y anomalías digestivas, en contraste con la literatura universal que reporta una mayor frecuencia de anomalías esplénicas (hasta 25% de las AB) seguidas de anomalías cardíacas.<sup>18</sup> Esto recalca la importancia de reportar las características morfológicas

de las AB fetales, puesto que existen relativamente pocos reportes de literatura con series de casos de AB fetal, y por tanto la variabilidad del espectro de anomalías asociadas es muy alta. Algunos reportes de casos han documentado la presencia de cartílago hialino maduro a nivel de la porta hepatis y en la pared de la vesícula biliar en los pacientes con atresia biliar (perinatal y fetal) así como metaplasia escamosa del epitelio biliar, sugiriendo un posible proceso metaplásico debido a la inflamación de las estructuras biliares o bien un defecto de la morfogénesis del árbol biliar<sup>19-22</sup>.

Se presentan las características anatomoclínicas de 5 casos de AB fetal obtenidos del archivo de autopsias del Departamento de Patología de un total de 40 estudios *post mortem* (12.5 %) de atresia de vías biliares extrahepáticas colectados en un período de 49 años (1971-2020).

## **OBJETIVO GENERAL**

Describir las características clínicas y anatómicas, macroscópicas e histológicas de 5 casos de AB fetal del registro de autopsias del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría de 1971 al 2020 y compararlas con las descritas en la literatura internacional.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

SERIE DE CASO: Se revisó el archivo de estudios de autopsia del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría realizados de 1971 al 2020 (49 años), con diagnóstico anatomopatológico de atresia de vías biliares; se seleccionaron los casos de AB fetal de acuerdo con los siguientes criterios: síndromes colestásicos neonatales prolongados con obstrucción del árbol biliar asociados a malformaciones congénitas. De los expedientes clínicos se obtuvieron las siguientes variables: sexo, edad, fallecimiento, historia clínica, exámenes de laboratorio, estudios de imagen e informes de la terapéutica médica y quirúrgica tales como edad de cirugía, técnica

quirúrgica, supervivencia postquirúrgica, clasificación anatómica de la atresia y flujo biliar postquirúrgico.

De los protocolos de autopsia y material fotográfico se obtuvieron los datos macroscópicos así como la causa de muerte. De la revisión de las preparaciones histológicas se consignaron las alteraciones intrahepáticas.

## DESCRIPCIÓN DE CASOS

A continuación, se describe un resumen estructurado de las características clínicas y los hallazgos de autopsia en cada uno de los casos:

### I. CASO 1 (A85-175):

#### RESUMEN CLÍNICO:

Femenino de 5 meses al momento de fallecer, embarazo normoevolutivo, parto a término, distócico y con uso de fórceps; Inició su padecimiento a los 2 meses de vida, con crecimiento abdominal progresivo y fiebre de hasta 40 °C dos días previos a su ingreso hospitalario. A la exploración física con peso de 5 kg, talla de 60 cm, ictericia generalizada e irritabilidad, soplo sistólico III/IV mesocárdico y tricuspídeo y desdoblamiento del 2º ruido, el abdomen globoso, con hepatomegalia, y red venosa colateral. Se realizó laparotomía exploradora encontrando dilatación de conductos biliares hepáticos con lodo biliar y que se continuaban con una estructura sacular izquierda a modo de vesícula, sin comunicación con el duodeno, así como agenesia del conducto cístico y del conducto colédoco; se determinó atresia de vías biliares extrahepática de tipo corregible, agenesia de la vena porta, poliesplenía, hígado central, malrotación de duodeno, yeyuno y de ciego. Se realizó portoenteroanastomosis de Kasai, posteriormente presentó evolución desfavorable con desarrollo de insuficiencia cardíaca, y falleció a los 20 días postquirúrgicos.

#### ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE:

Pruebas de función hepática: TGP 382, TGO 624, fosfatasa alcalina 1157.

Urografía excretora: normal.

Radiografía de tórax: infiltrado parahiliar izquierdo.

Biopsia hepática en cuña B85-1813: cirrosis biliar secundaria; atrofia vesicular y metaplasia cartilaginosa.

#### DESCRIPCIÓN DE HALLAZGOS DE AUTOPSIA:

Lactante menor desnutrido con ictericia generalizada, con herida quirúrgica supraumbilical de 17 cm y con hernia umbilical. Líquido libre cetrino en cavidad pericárdica y abdominal de 8 y 30 cc, respectivamente. El corazón en posición de

dextroápex, ambas orejuelas con morfología izquierda, dilatación de cavidades derechas e hipertrofia del ventrículo izquierdo. Hay una vena cava izquierda que junto con las venas cava inferior y superior desembocan en la aurícula derecha. Venas pulmonares desembocan normalmente en aurícula izquierda. Los pulmones con morfología izquierda (ambos bilobulados) muestran bronconeumonía multifocal, hay datos de hipertensión pulmonar con hipertrofia de la capa media de arterias pulmonares de mediano calibre. El hígado es central, a nivel del hilio se identifican conductos hepáticos dilatados con lodo biliar y anastomosis de terminal a yeyuno; histológicamente los conductos hepáticos presentan datos de colangitis aguda, lagos biliares con material necrótico y áreas con extensa necrosis isquémica, en el hígado hay cirrosis biliar con proliferación de conductos interlobares, tapones de bilis e infiltrado inflamatorio intenso de neutrófilos con abscesos y colonias bacterianas cocoides. Hay malrotación intestinal. No se identifica la vena porta. El páncreas es pequeño, con ausencia de la cola. Hay poliesplenia con dos bazoos que dependen de un mismo hilio y tres periféricos en tejido adiposo periesplénico, sin alteraciones.

#### DIAGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS FINALES:

1. Isomerismo izquierdo con poliesplenia y heterotaxia visceral.
2. Cardiopatía congénita (probable PCA).
3. Agenesia de conductos biliares distales (cístico y colédoco).
4. Remanente de vesícula biliar con cartílago ectópico.
5. Cirrosis biliar secundaria.
6. Anastomosis terminal (20 días) con colangitis aguda.
7. Infarto extenso en hígado.
8. Ausencia de cola del páncreas.
9. Malrotación intestinal.
10. Causa de muerte: insuficiencia cardíaca por la cardiopatía congénita.

#### II. CASO 2 (A95-99):

##### RESUMEN CLÍNICO:

Lactante masculino de 1 mes y 10 días de vida al fallecimiento, producto de 2ª gesta de un embarazo normoevolutivo, la madre de 20 años, sana. Desde el nacimiento presentó ictericia en escleróticas, que aumentó y progresó hacia la piel, acompañada de acolia, sin coluria; Antecedente de sangrado umbilical a los 12 días de edad tratado con transfusiones y plaquetas. A la exploración se detecta soplos cardíacos y se documenta dextroisomerismo-yuxtaposición aorto-cava, comunicación interauricular amplia, estenosis severa de válvula atrioventricular derecha, ventrículo izquierdo a la derecha, atresia pulmonar y persistencia del conducto arterioso. Un gammagrama hepático mostró ausencia de excreción del fármaco por lo que lo refirieron a nuestro instituto. A la exploración física se encontró en percentila 3 para talla y peso, tinte ictérico en escleróticas y piel, cianosis discreta, soplo sistólico regurgitante a la derecha, a nivel de C-1, C-2, continuo y hepatomegalia. Presentó sangrado de tubo digestivo alto, y realizaron biopsia hepática percutánea. Posteriormente presentó crisis convulsivas focalizadas a hemicuerpo derecho, requiriendo ventilación mecánica, distensión progresiva abdominal, insuficiencia

hepática, sepsis por *E. coli* y desequilibrio hidroelectrolítico, finalmente bradicardia y distermias con paro cardiorrespiratorio, falleciendo a los 20 días de ingreso.

#### EXÁMENES DE LABORATORIO Y GABINETE:

BH: Hb 9.8, Leucocitos 8,100, Linfocitos 22, Segmentados 74, Plaquetas 46 mil, TP 74%, TPT 33", ES: K 2.5, Na 141, Glucosa 31, PFH: DHL 489, AST 55, ALP 58, ALT 17, GGT 163, alfa 1 antitripsina normal.

ECG: hipertrofia biventricular.

RX de abdomen: distensión de asas intestinales dilatadas.

Ultrasonido abdominal: se observa colédoco y vesícula biliar, hepatomegalia, sin excreción ni eliminación a intestino.

Biopsia hepática percutánea B95-2473: con fibrosis, proliferación de conductos y colestasis en espacios porta, sugestiva de obstrucción biliar extrahepática.

#### DESCRIPCIÓN DE HALLAZGOS DE AUTOPSIA:

Ictericia generalizada, la cavidad abdominal con peritonitis aguda generalizada. Las vísceras abdominales cubiertas de material purulento y adherencias fibrinosas. La punta del corazón a la derecha, ambas aurículas son de morfología izquierda, la aurícula y ventrículo izquierdos localizados a la derecha, aorta de situación anterior con el arco aórtico izquierdo, conducto arterioso permeable, arterias pulmonares epibronquiales. Las venas pulmonares drenan a la aurícula izquierda. Se observa estenosis de la válvula tricúspide y atresia de la válvula pulmonar; la vena cava superior está parcialmente ocluida por un trombo. Ambos pulmones de morfología izquierda con hemorragia extensa (aproximadamente 20%), hay metaplasia escamosa bronquial focal y daño alveolar difuso con focos aislados de membranas hialinas y macrófagos espumosos intraalveolares. En el intestino hay necrosis isquémica de la pared en múltiples sitios, con cocos grampositivos, principalmente en duodeno y yeyuno. Hígado con lóbulo derecho a la izquierda (malrotación), aumentado de volumen, verde, con fibrosis portal avanzada, proliferación de conductos interlobares y tapones biliares (pre-cirrosis), con esteatosis macro y microvesicular extensa. En el hilio hepático se observa un conducto dilatado de 1 mm de diámetro, ulcerado y con inflamación a base de macrófagos, linfocitos y células plasmáticas, con bilis en la luz. Vías biliares extrahepáticas no identificadas por las adherencias, no se identificó vesícula biliar (agenesia) El bazo está situado a la derecha con datos de esplenitis séptica y trombosis de la arteria esplénica.

#### DIAGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS FINALES:

1. Isomerismo izquierdo con heterotaxia visceral.
2. Cardiopatía congénita compleja: atresia de válvula pulmonar y estenosis tricuspídea.
3. Atresia de vías biliares extrahepáticas (véase nota\*\*\*).
4. Agenesia de la vesícula biliar.
5. Fibrosis portal avanzada con datos de obstrucción extrahepática.
6. Enterocolitis aguda necrosante extensa con infección bacteriana agregada por *Klebsiella pneumoniae*.
7. Peritonitis aguda fibrinopurulenta extensa con adherencias interasa.
8. Septicemia por *Klebsiella pneumoniae*.

9. Causa de muerte: insuficiencia cardíaca (choque mixto séptico y cardiogénico).

Nota: las adherencias peritoneales dificultaron la disección de las vías biliares, por lo cual no es posible determinar si se trata o no de agenesia del árbol biliar.

### III. CASO 3 (A97-81):

#### RESUMEN CLÍNICO:

Lactante masculino de 3 meses de edad al fallecimiento, producto de segunda gesta obtenido por cesárea por bradicardia fetal, con llanto espontáneo; madre de 24 años sana con un aborto previo quien cursó con IVU en el 3er trimestre. Presentó ictericia a los 28 días de vida vómito, fiebre intermitente y cianosis a la alimentación. Ingresó al Instituto con fiebre de 38 °C, palidez ++, ictericia, irritabilidad; soplo holosistólico en mesocardio, hígado central de 4 cm por debajo de reborde costal. Diagnóstico clínico de sepsis neonatal tardía y cardiopatía congénita acianógena; por sospecha de atresia de vías biliares se practica laparotomía, encontrando el hígado lobulado con vías biliares pequeñas y fibrosas y malrotación intestinal, por lo que se realiza portoenteroanastomosis de Kasai y apendicectomía. A los 7 días de la cirugía presentó paro cardiorrespiratorio que revierte a las maniobras. Evoluciona con daño pulmonar, sangrado de tubo digestivo, hipotensión, hipoglucemia, desequilibrio hidroelectrolítico, acidosis respiratoria, y falleció a los 26 días postoperatorios.

#### EXÁMENES DE LABORATORIO Y GABINETE:

Rx tórax: dextrocardia e infiltrado micronodular basal izquierdo.

USG abdominal: no se identificó bazo.

Ecocardiograma: cardiomegalia, isomerismo auricular izquierdo a las que drenan dos venas pulmonares en cada una de ellas, ventrículo anterior del cual emergen la aorta y la pulmonar, comunicación interauricular de tipo ostium primum, ventrículo rudimentario posterior.

Gammagrama hígado y bazo: compatible con atresia de vías biliares y asplenia.

Cultivo de *Candida spp* de la punta de catéter y en sangre de *Salmonella B*.

Biometría hemática: Hiperbilirrubinemia directa y anemia.

Biopsia abierta de hígado B97-2358: porta hepatitis con fibrosis extensa, proliferación de conductos y fibrosis periportal con formación de puentes; no se recibió las vías biliares extrahepáticas mayores, ni la vesícula biliar.

#### DESCRIPCIÓN DE HALLAZGOS DE AUTOPSIA:

Lactante desnutrido con ictericia y distensión abdominal, herida quirúrgica supraumbilical transversa y otra infraumbilical abierta con hemorragia; ascitis serohemática y adherencias interesa. Dextroápex, ambas aurículas a la derecha con isomerismo izquierdo, cada una con dos venas pulmonares, comunicadas por el ostium primum; vena cava superior persistente del lado izquierdo que drena a un seno venoso sacular; vena cava inferior que drena en la ácidos, esta última a la derecha de la aorta con un trombo mural. Ventrículos ambiguos y rotados en situación anterior y posterior, el anterior es mayor que el posterior, con canal atrioventricular común (tipo septum primum); aorta anterior a la pulmonar, ambas

salen del ventrículo anterior, cayado aórtico y aorta descendente a la derecha; los vasos del cayado son normales. Persistencia del conducto arterioso a la derecha. Pulmones con isomerismo izquierdo, ambos bilobulados, con colapso, sobredistención y regeneración alveolar, engrosamiento de la pared arteriolar y trombos de fibrina incipientes. Hematoma submucoso organizado en tercio inferior esofágico con erosión mucosa. Alteración en la posición de las vísceras (estómago a la derecha, asas del intestino delgado a la derecha, el colon muestra malrotación con ciego y ascendente a la izquierda, el colon descendente, sigmoides y recto a la derecha); el estómago con un molde hemático a nivel del píloro y primera porción del duodeno con estenosis del 90%. Anastomosis del yeyuno al hilio hepático con inflamación aguda acentuada, absceso cavitado y material biliar espeso en la unión yeyuno/hilio hepático; entero-entero anastomosis sin dehiscencias, con múltiples adherencias interasa. Ausencia quirúrgica de apéndice cecal. Hígado central con cirrosis biliar, proliferación de conductos interlobares y tapones biliares, colestasis intensa y colangitis acentuada ulcerada con presencia de colonias bacterianas cocoides. No se identificaron las vías biliares extrahepáticas ni la vesícula biliar (agenesia). Bazo principal retrogástrico en la línea media y dos bazos accesorios, sobre la curvatura mayor gástrica y periesplénico, con hiperplasia histiocítica, eritrofagocitosis y hemosiderófagos.

#### DIAGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS FINALES:

1. Isomerismo izquierdo con poliesplenía y heterotaxia visceral.
2. Cardiopatía congénita: Canal atrioventricular común y conexión anómala parcial de venas pulmonares
3. Agenesia de vesícula biliar, conductos cístico y colédoco.
4. Portoenteroanastomosis con dehiscencia de suturas y colangitis abscedada.
5. Cirrosis biliar secundaria.
6. Malrotación intestinal.
7. Causa de muerte: choque séptico por colangitis aguda.

#### IV. CASO 4 (A09-06):

##### RESUMEN CLÍNICO:

Lactante femenino de 5 meses al fallecimiento, madre de 19 años, producto de 2ª gesta. Parto eutócico a las 40 SDG sana y eutrófica. Acudió a consulta a los 2 meses por presentar ictericia progresiva y acolia intermitente sin coluria. A los 5 meses se agregó tos productiva, distensión abdominal, hepatomegalia, soplo paraesternal derecho y disminución de pulsos periféricos en extremidades inferiores. Ingresó al Instituto, se documentó ictericia generalizada, cianosis peribucal, desnutrición, soplo sistólico grado IV/VI, abdomen globoso sin ascitis y dedos en palillo de tambor; también con retraso psicomotor, hipoacusia izquierda; con probable atrofia cortical por hipoxia crónica. Presentó dificultad respiratoria con prolongación de tiempos de coagulación, mala evolución, evacuaciones melénicas, deterioro clínico, convulsiones, hipotermia y ascitis; falleció de paro cardíaco a los 30 días del ingreso hospitalario.

#### EXÁMENES DE LABORATORIO Y GABINETE:

USG abdominal: situs inversus, dilatación de la porta, hepatoesplenomegalia, probable agenesia de vesícula biliar.

Ecocardiograma: vasos en yuxtaposición, dextrocardia, dextroápex, aurícula única, válvula AV única, ventrículo izquierdo pequeño, doble salida de ventrículo derecho con vasos lado a lado, estenosis de la pulmonar, CIV subpulmonar, persistencia de conducto arterioso y vena cava superior izquierda persistente.

Centellografía hígado y vías biliares: compatible con síndrome colestásico.

Urocultivo: Aislamiento de *Klebsiella pneumoniae*.

AngioTAC: múltiples malformaciones vasculares (conexiones anómalas del sistema porta), ausencia de vena cava, drenaje anómalo de las suprahepáticas.

#### DESCRIPCIÓN DE HALLAZGOS DE AUTOPSIA:

Ictericia generalizada, abdomen con circulación colateral. Ascitis cetrina (50 cc). Dextrocardia y dextroápex, aurícula única con isomerismo izquierdo en ambas orejuelas y 2 venas pulmonares de cada lado, canal atrioventricular común con válvula auriculoventricular única de 4 cm, ventrículo de morfología derecha con aspecto hipertrófico y vasos lado a lado, ventrículo de morfología izquierda pequeño con espesor medio disminuido, comunicación interventricular subpulmonar de 1.5 cm. Aorta ventricular derecha, atresia de la pulmonar y estenosis de la válvula pulmonar. Interrupción de la vena cava inferior con continuación de la ácigos a la vena cava superior y venas pulmonares llegando al seno coronario. Isomerismo bronquial y pulmonar izquierdo (pulmones bilobulados) con material calcificado en arteriolas, tumefacción de la capa muscular, células endoteliales prominentes y dilatación de linfáticos septales; presencia de abundantes macrófagos subpleurales. Estómago de lado derecho y malrotación intestinal. Hígado central, duro, granular y verde, con pérdida de la arquitectura lobular por cirrosis biliar con proliferación de conductos interlobares con tapones biliares, hepatitis portal y de interfase, colestasis intensa celular y canalicular, esteatosis macrovesicular focal y necrosis multifocal de hepatocitos. Vesícula biliar con una escotadura central, sin alteraciones histológicas; no se identificaron las vías biliares extrahepáticas (agenesia). Páncreas corto de consistencia normal. Poliesplenia (6 bazos) de lado derecho, pegados a la curvatura mayor del estómago, sin alteraciones histológicas significativas.

#### DIAGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS FINALES:

1. Isomerismo izquierdo con poliesplenia y heterotaxia visceral.
2. Cardiopatía congénita: canal AV común, CIV subpulmonar y atresia pulmonar.
3. Agenesia de vías biliares extrahepáticas.
4. Cirrosis biliar secundaria.
5. Malrotación intestinal.
6. Páncreas corto.
7. Causa de muerte: insuficiencia cardíaca por la cardiopatía congénita.

## V. CASO 5 (A12-23):

### RESUMEN CLÍNICO:

Neonato femenino de 28 días de vida al momento de fallecer, Madre de 16 años sana, G1, P1, A0. Peso al nacer de 2560 gramos, talla de 48 cm. Apgar 3/7. Presentó cianosis ++, FC 95-100 lpm, soplo sistólico grado II/VI en foco pulmonar; se diagnosticó cardiopatía congénita compleja. Por presentar colestasis neonatal, ictericia, acolia y hepatomegalia, se sugirió AB. Tamiz auditivo con hipoacusia derecha. Pasa a quirófano para toma de biopsia y colangiografía transoperatoria, hallando remanente de vesícula biliar y de las vías biliares, y malrotación intestinal que se corrige. Se realizó portoenteroanastomosis tipo Kasai. Presentó paro cardiorrespiratorio transquirúrgico por bloqueo AV completo, que no respondió a maniobras de reanimación, y falleció a los 5 días de ingreso.

### EXÁMENES DE LABORATORIO Y GABINETE:

USG abdominal: hepatomegalia, ausencia de vesícula biliar, atresia duodenal.

Colangiografía: sin permeabilidad de vía biliar intra y extrahepática.

BT: 20.67 (50% directa). GGT normal.

Ecocardiograma: dextrocardia, dextroápex, corazón univentricular con válvula única, arco aórtico derecho hipoplásico, canal atrioventricular desbalanceado tipo B Rastelli, doble salida del ventrículo izquierdo, PCA, hipertensión arterial pulmonar.

Gammagrama de vías biliares: ausencia de vías biliares extrahepáticas, conducto hepático común, vesícula biliar y colédoco.

Rx tórax: dextrocardia, dextroápex y cardiomegalia.

EKG: bloqueo incompleto de rama izquierda.

B12-1897: Biopsia de hígado con fibrosis portal avanzada e inflamación portal (datos de obstrucción biliar extrahepática), no se identifica la porta hepatitis; atrofia vesicular con inflamación, hemorragia y presencia de nódulos ectópicos de cartílago hialino.

### DESCRIPCIÓN DE HALLAZGOS DE AUTOPSIA:

Lactante eutrófica y mesomórfica con incisión quirúrgica lateral abdominal; ascitis de 20 ml amarilla-oscuro. Cardiomegalia, dextrocardia y dextroápex, las orejuelas son normales. Hay una vena cava superior izquierda persistente con drenaje de la vena cava inferior atrás de la hemiacigos. Drenaje de venas suprahepáticas en la cara inferior auricular. Aurícula única, las venas pulmonares drenan ambas en la porción central de la cámara auricular, canal aurículo-ventricular completo y una sola válvula A-V trivalvular, tabique interventricular incompleto, ventrículo espacialmente derecho con hipertrofia de músculos papilares y crestas supraventriculares (morfológicamente izquierdo), el ventrículo espacialmente izquierdo es hipoplásico. La pulmonar y la aorta nacen del ventrículo espacialmente izquierdo; hay coartación aórtica extrema en el segmento proximal. La pulmonar comunica con un conducto arterioso de gran calibre y se continúa con la aorta torácica. Bronquios y pulmones con isomerismo izquierdo, tejido pulmonar con hemorragia, edema intersticial e intraalveolar, daño alveolar difuso con membranas hialinas; arteriolas de pequeño calibre con endotelio prominente y muscularización. La segunda porción del duodeno presenta una membrana que lo divide, con una sola capa muscular y revestimiento epitelial hacia ambas porciones; se observan dos orificios de drenaje

de la vía biliopancreática con proliferación de epitelio biliar en el interior de la membrana duodenal. Hepatomegalia con hígado central y a la derecha, verde, con fibrosis portal avanzada y nodularidad del parénquima hepático (pre-cirrosis), proliferación de conductos interlobares con tapones biliares, colestasis intensa, inflamación moderada y hemosiderosis. En el hilio hepático se observa porta hepatis con fibrosis e inflamación moderados y proliferación de conductos biliares, agenesia de conductos hepáticos principales y vía biliar extrahepática, con cirugía de Kasai; ausencia quirúrgica de vesícula biliar. Vestigio de páncreas alargado con conducto de Wirsung permeable a la ampolla duodenal por delante de la membrana en duodeno. Bazo principal y 6 bazos accesorios adyacentes al hilio esplénico y peripancreáticos, con congestión sinusoidal intensa y depleción de la pulpa blanca.

#### DIAGNÓSTICOS ANATOMOPATOLÓGICOS FINALES:

1. Isomerismo izquierdo con poliesplenía y heterotaxia visceral.
2. Cardiopatía congénita: Canal AV completo, aurícula única y tabique interventricular incompleto.
3. Agenesia de vías biliares extrahepáticas.
4. Remanente de vesícula biliar con cartílago ectópico.
5. Fibrosis portal avanzada con datos de obstrucción extrahepática.
6. Portoenteroanastomosis tipo Kasai.
7. Malformación pancreática.
8. Malrotación intestinal corregida.
9. Atresia duodenal tipo i.
10. Causa de muerte: falla cardíaca con paro transquirúrgico por bloqueo AV (relacionado con la cardiopatía congénita).

## RESULTADOS

### 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN:

#### FRECUENCIA:

Se encontraron 5 casos de AB fetal de un total de 40 casos de atresia de vías biliares extrahepáticas de un total de 7540 estudios *post mortem*, lo que corresponde al 12.5% y 0.066%, respectivamente.

#### DISTRIBUCION POR SEXO Y EDAD:

La población de estudio está conformada por 3 pacientes del género femenino (60%) y 2 del género masculino (20%); la edad promedio de la población es de 3.4 meses con un intervalo de 1 a 5 meses y una mediana de 3 meses.

## 2. CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE LOS CASOS:

En los cinco casos se identificaron malformaciones congénitas, incluyendo cardiopatía congénita, alteraciones de lateralidad con isomerismo y heterotaxia asociada, malrotación intestinal, anomalías en vasos venosos, alteraciones pancreáticas y atresia intestinal. La distribución de malformaciones por cada caso se tabula en la Tabla 1 (ver anexo 1). Con respecto a los hallazgos anatómicos e histológicos del hígado y las vías biliares, en tres casos se documentó cirrosis biliar secundaria a obstrucción (caso 1, caso 3 y caso 4); en el caso 2 y caso 5 se observó fibrosis portal avanzada con lobulación del parénquima hepático y datos de obstrucción anatómica del flujo biliar con colestasis intensa. La vía biliar se encontró ausente parcial o totalmente en cuatro casos (caso 1, caso 3, caso 4 y caso 5); en el caso restante (caso 2) no se documentó la vía biliar debido al extenso proceso inflamatorio en la cavidad abdominal. Se encontró así mismo agenesia de la vesícula biliar en dos casos (caso 2 y caso 3), en dos casos la vesícula biliar fue atrófica y presentaba nódulos de cartílago hialino en su pared (caso 1 y caso 5), y en el caso restante (caso 4) la vesícula biliar presentaba una escotadura central pero no se identificaron alteraciones histológicas (ver anexo 1, Tablas 2 y 3).

## 3. CARACTERÍSTICAS DE LOS CASOS OPERADOS Y NO OPERADOS:

De los cinco casos que analizamos en este estudio, tres casos fueron operados por medio de portoenteroanastomosis (caso 1, caso 3 y caso 5) y dos no recibieron tratamiento quirúrgico (caso 2 y caso 4). Así mismo, de los tres casos que se operaron, dos de ellos fueron del género femenino y el caso restante fue del género masculino. Uno de ellos (el caso 1) correspondió a AB corregible, los otros dos casos (3 y 5) correspondieron al tipo no corregible, y los tres casos fueron sometidos a portoenteroanastomosis de Kasai. El rango de edad de los pacientes operados osciló entre 1 mes el más pequeño y de 5 meses el paciente mayor, el paciente restante se operó a los 2 meses de vida y el promedio de edad de cirugía fue de 2.6 meses. El tiempo de supervivencia postquirúrgico entre los casos operados osciló desde 0 días (caso 5, AB fetal que al cerrar la pared abdominal presentó paro

cardiorrespiratorio secundario a bloqueo AV completo sin respuesta a la reanimación) hasta 26 días, con promedio de 15.3 días.

De estos casos operados, se demostró flujo biliar postquirúrgico sólo en uno de ellos y en el resto no se pudo demostrar flujo inmediato biliar; a los tres casos se les realizó biopsia hepática durante el procedimiento quirúrgico.

Los tres casos presentaban ictericia generalizada, dos de ellos presentaron ascitis y dos presentaron colangitis y septicemia con cultivos positivos, de los cuales en un caso se aisló en cultivo postmórtem *Serratia marcescens* y en el otro se aisló *Klebsiella pneumoniae*.

Con respecto a los casos no operados (caso 2 y caso 4), un caso correspondió a un paciente del género masculino y el otro fue del género femenino, la edad al momento de ingreso fue de 1 y 4 meses, respectivamente (promedio de 2.5 meses al ingreso), y fallecieron a los 2 y 5 meses de edad respectivamente, esto es, con un tiempo de sobrevivencia de 1 mes tras el ingreso y diagnóstico; solamente en uno de los dos casos se contaba con biopsia hepática percutánea con datos sugerentes de obstrucción de la vía biliar extrahepática.

Uno de los casos no operados (el caso 4) presentó tanto ascitis como várices esofágicas, mientras que el otro caso (el caso 2) debutó con colangitis y septicemia con aislamiento en cultivos *post mortem* de *Klebsiella pneumoniae*.

#### 4. COMPLICACIONES:

De los casos que no fueron operados, el caso 2 presentó complicaciones asociadas a sepsis por *Klebsiella pneumoniae* con enterocolitis aguda necrosante extensa y peritonitis aguda secundaria; el otro caso no operado (caso 4) presentó complicaciones por la cardiopatía compleja con desarrollo de insuficiencia cardíaca.

Con respecto a los casos operados, dos de ellos (caso 1 y caso 5) presentaron complicaciones relacionadas directamente con las malformaciones cardíacas congénitas (insuficiencia cardíaca) y dos casos (caso 1 y caso 3) presentaron colangitis aguda secundaria al procedimiento de portoenteroanastomosis de Kasai, el caso 1 desarrolló cultivos *post mortem* de *Serratia marcescens* y el caso 3 tuvo cultivos *post mortem* de *Klebsiella pneumoniae*, aunque sólo el caso 1 desarrolló choque mixto tanto séptico como cardiogénico (ver anexo 1, Tabla 4).

#### 5. CAUSAS DE MUERTE:

En cuatro de los cinco casos presentados se encontró como causa de muerte inmediata la insuficiencia cardíaca secundaria a las malformaciones congénitas complejas, en el caso restante (caso 3) la causa de muerte inmediata fue el desarrollo de colangitis con choque séptico secundario al procedimiento de Kasai, con descompensación de la función cardíaca (se documentó como causa de muerte el choque mixto tanto séptico como cardiogénico) (ver anexo 1, Tabla 5).

## DISCUSIÓN

Los casos que se presentan en este trabajo muestran algunas características clínicas que difieren con respecto a la literatura internacional consultada y que se mencionan a continuación: 1) En general se considera que los pacientes con AB fetal son productos de bajo peso al nacer y/o prematuros; en nuestra serie de casos todos los casos fueron de término y eutróficos. 2) Se estipula también que estos casos tienen un carácter familiar; dos de nuestros casos fueron producto de segunda gesta, sin documentarse enfermedad en los hermanos, y otro caso fue segunda gesta con aborto previo. 3) Se ha relacionado la diabetes materna la AB fetal; en nuestros cinco casos las madres fueron mujeres jóvenes (de 16 a 24 años) y sanas, sin documentarse diabetes durante el embarazo. 4) También es importante señalar que la ictericia desde el nacimiento sólo se documentó de manera explícita en dos casos, mientras que en los demás se refirió que inició tardíamente, lo cual es

improbable teniendo en cuenta que la obstrucción biliar en todos los casos fue completa; es posible que el dato de la ictericia haya sido omitido involuntariamente en el expediente clínico revisado o que las manifestaciones clínicas de la cardiopatía hayan minimizado la importancia de este signo; es importante señalar que la mayoría acudieron a consulta por presentar indicios de enfermedad cardíaca (soplos cardíacos, dificultad respiratoria, cianosis), lo cual refleja que la enfermedad cardíaca se sobrepone clínicamente a la enfermedad hepática y permite que evolucione a cirrosis biliar obstructiva.

En relación a los tipos de malformaciones, esta serie es similar a lo reportado de la asociación con síndromes de isomerismo izquierdo. En cuatro casos este síndrome fue completo con poliesplenía, y en el caso 2 este dato no se menciona pero hay que tener en cuenta que cursaba con peritonitis aguda con múltiples adherencias que pudieron desestimar esta información. De los cinco casos estudiados, cuatro presentan agenesia de vías biliares extrahepáticas; en estos casos no hubo un proceso fibroinflamatorio destructivo con obliteración de las vías biliares mayores. En nuestra opinión esto corresponde a un espectro malformativo de ausencia o alteración en el desarrollo del árbol biliar principal, lo cual difiere con lo descrito en la literatura consultada en donde la enfermedad de la vía biliar se considera etiológicamente similar a la atresia perinatal más la asociación de malformaciones congénitas diversas.

En los casos que se sometieron a cirugía de derivación (casos 1, 3 y 5), se mandó material quirúrgico de la resección, constituido por tejido hepático, vesícula biliar y porta hepatis; no se identificaron ni se recibieron segmentos de la vía biliar extrahepática como suele encontrarse en las atresias perinatales, lo cual apoya fuertemente la ausencia en el desarrollo del árbol biliar extrahepático.

En el caso 2 no se pudo examinar macroscópicamente el árbol biliar debido a las adherencias intestinales y peritonitis extensa, por lo que no se puede determinar si hubo falta del desarrollo de las vías biliares mayores extrahepáticas.

El caso 4 no se sometió a cirugía y el material obtenido de la autopsia es limitado (solo cuenta con un fragmento de parénquima hepático, no existe tejido del hilio hepático y por tanto no se estudió la porta hepatis); esto demuestra la necesidad de hacer énfasis en el cuidadoso examen macroscópico de las autopsias, en general, y en particular de la vía biliar en los fallecimientos con una patología del árbol biliar.

Con respecto a la vesícula biliar, en un caso la vesícula biliar fue normal. En dos casos no se identificó la vesícula en la autopsia ni en la cirugía de Kasai (agenesia); en los dos casos restantes se observó la vesícula atrófica con nódulos de cartílago hialino maduro en su pared, lo cual ya ha sido previamente reportado en la literatura, originalmente postulado como un proceso de heterotopia<sup>19</sup> como resultado de una malformación del desarrollo, aunque Altamirano y Drut<sup>20</sup> consideran que la presencia de cartílago en estos remanentes corresponde a un proceso de metaplasia del tejido conectivo local asociada a la inflamación crónica activa. Una publicación reciente del Hospital Universitario de St. James, UK, reportó tres casos de AB, dos de ellos con metaplasia escamosa del epitelio ductal biliar y el caso restante con focos de cartílago hialino maduro rodeando conductos de la porta hepatis<sup>21</sup>, apoyando la teoría de un defecto en la morfogénesis, ya sea de elementos del intestino primitivo anterior o mesénquima del *septum transversum*.<sup>22</sup>

## CONCLUSIONES

1. La forma fetal de la atresia de vías biliares es una patología poco frecuente y de patogenia compleja.
2. Esta revisión de cinco casos demuestra la utilidad de los estudios de autopsia que revelan alteraciones orgánicas no detectadas en vida que contribuyen a un mejor conocimiento de los síndromes malformativos.
3. La agenesia total o segmentaria del árbol biliar, la asociación casi universal con isomorfismo izquierdo y poliesplenía, la malrotación intestinal, las alteraciones pancreáticas y la presencia de cartílago ectópico (coristoma / ectopia) en los

remanentes biliares indican que la atresia fetal es una alteración de la morfogénesis y no consecuencia de una colangiopatía inflamatoria obliterante como ocurre en la forma de atresia biliar perinatal.

4. Los casos de esta revisión retrospectiva proceden de material de archivo colectado en más de treinta años, por lo que la información es irregular e incompleta en algunos de los casos.
5. En particular no hay consistencia en la justificación de la técnica quirúrgica utilizada para la reparación de la obstrucción biliar.
6. A pesar de que todos presentaron manifestaciones graves de daño hepático, la causa de muerte en la mayoría de los casos fue consecuencia de la cardiopatía congénita, por lo que se sugiere evaluar en cada caso la urgencia de reparación biliar.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Schreiber RA, Kleinman RE, Biliary atresia. *J pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35 (suppl 1): S11-16.
2. Carmi R, Magee CA, Nelly CA. Extrahepatic biliary atresia and associated anomalies: etiologic heterogeneity suggested by distinctive patterns of associations. *Am J Med Genet* 1993; 45 (6): 683-693.
3. Silveira TR, Salzano FM, Howard ER. Congenital structural abnormalities in biliary atresia: evidence for etiopathogenic heterogeneity and therapeutic implications. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80(12):1192-1199.
4. Balistreri WF, Bove KE, Rickman FC. Biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts. In: Suchy FJ, Sokol R, Balistreri WF, eds. *Liver disease in children*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2001:253-274.
5. Vazquez J, López Gutierrez JC, Gamez M. Biliary atresia and the polysplenia syndrome: its impact on final outcome. *J Pediatr Surg* 1995; 30(3):485-487.
6. Davenport M, Savage M, Mowat AP. Biliary atresia splenic malformation syndrome: an etiologic and prognostic subgroup. *Surgery* 1993; 113(6):662-668.
7. Tanano H, Hasegawa T, Kawahara H. Biliary atresia associated with congenital structural anomalies. *J Pediatr surg* 1999; 34(11):1687-1690.
8. Karrer FM, Hall RJ, Lilly JR. Biliary atresia and the polysplenia syndrome. *J Pediatr Surg* 1991; 26(5):524-527.

9. Mazziotti MV, WillisvLK, Heuckeroth RO. Anomalous development of the hepatobiliary system in the Inv mouse. *Hepatology* 1999; 30(2):372-378.
10. Schon P, Tsuchiya K, Lenoir D. Identification, genomic organization, chromosomal mapping and mutation analysis of the human INV gene, the ortholog of a murine gene implicated in left-right axis development and biliary atresia. *Hum Genet* 2002; 110(2):157-165.
11. Nakamura, K., Tanoue, A. Etiology of biliary atresia as a developmental anomaly: recent advances. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 20, 459–464 (2013).
12. Mack, C., Sokol, R. Unraveling the Pathogenesis and Etiology of Biliary Atresia. *Pediatr Res* 57, 87–94 (2005).
13. Tsai, E. A., Grochowski, C. M., Falsey, A. M., Rajagopalan, R., Wendel, D., Devoto, M., Krantz, I. D., Loomes, K. M., & Spinner, N. B. (2015). Heterozygous deletion of FOXA2 segregates with disease in a family with heterotaxy, panhypopituitarism, and biliary atresia. *Human mutation*, 36(6), 631–637.
14. Asai, A., Miethke, A. & Bezerra, J. Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 12, 342–352 (2015).
15. Corcuera Delgado, CT. Ridaura Sáenz, C. Causa de muerte en la atresia de vías biliares extrahepáticas: estudio en autopsias pediátricas. Instituto Nacional de Pediatría / UNAM. 2011. <http://132.248.9.195/ptb2011/abril/0668669/Index.html>
16. Grizelj, R., Vuković, J., Novak, M. et al. Biliary atresia: the Croatian experience 1992–2006. *Eur J Pediatr* 169, 1529–1534 (2010).
17. Davenport M, Tizzard SA, Underhill J, Mieli-Vergani G, Portmann B, Hadzić N. The biliary atresia splenic malformation syndrome: a 28-year single-center retrospective study. *J Pediatr*. 2006 Sep;149(3):393-400.
18. Gupta, L., & Bhatnagar, V. (2016). A study of associated congenital anomalies with biliary atresia. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*, 21(1), 10–13.
19. Mirkin LD, Knisely AS. Hyaline cartilage at porta hepatis in extrahepatic biliary atresia. *Pediatr Pathol Lab Med*. 1997 Jul-Aug;17(4):587-91.
20. Altamirano E, Drut R. Extrahepatic biliary atresia with cartilaginous metaplasia in the gallbladder remnants. *J Clin Pathol*. 2008 Aug;61(8):965-6.
21. Stahlschmidt J, Stringer MD, Wyatt J, Davison S, Rajwal S, McClean P. Histologic oddities at the porta hepatis in biliary atresia. *J Pediatr Surg*. 2008 Jul;43(7):1328-32.
22. Elhence P, Sinha A. Hyaline cartilage at porta hepatis in extrahepatic biliary atresia: metaplasia or choristoma. *Sudan J Paediatr*. 2020;20(1):73-76.

## ANEXO 1: TABLAS

TABLA 1: TIPO DE MALFORMACIÓN DESCRITA EN CADA CASO.

TIPO DE MALFORMACIÓN	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5
Isomerismo izquierdo	X	X	X	X	X
Heterotaxia visceral	X	X	X	X	X
Cardiopatía congénita		X	X	X	X
Conducto arterioso persistente	X	X	X		X
Coartación aórtica					X
Poliesplenía	X		X	X	X
Agenesia de la vena porta	X				
Vena cava izquierda persistente	X		X		X
Conexión anómala parcial de venas pulmonares			X		
Anomalías del páncreas	X			X	X
Malrotación intestinal	X	X	X	X	X
Atresia intestinal					X

TABLA 2: CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS DE LAS VÍAS BILIARES.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5
Agenesia de la vía biliar extrahepática	X	X	X	X	X
Vesícula biliar presente, normal				X	
Ausencia de vesícula biliar		X	X		

TABLA 3: CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS DEL HÍGADO Y LAS VÍAS BILIARES.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5
Cirrosis biliar	X		X	X	
Fibrosis portal avanzada (pre-cirrosis)**		X			X
Esteatosis		X		X	
Hemosiderosis					X
Vesícula biliar con cartílago ectópico	X				X

\*\*Encontramos pre-cirrosis en los dos casos más jóvenes, de 1 mes de edad; el resultado en caso de haber vivido más tiempo era inevitablemente el desarrollo de cirrosis biliar.

TABLA 4: COMPLICACIONES.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5
Colangitis aguda	X		X		
Enterocolitis necrosante		X			
Sepsis	X	X	X		
Insuficiencia cardíaca	X			X	X

TABLA 5: CAUSAS DE FALLECIMIENTO.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5
Relacionada con la cardiopatía congénita	X	X		X	X
Relacionada con la AB			X		

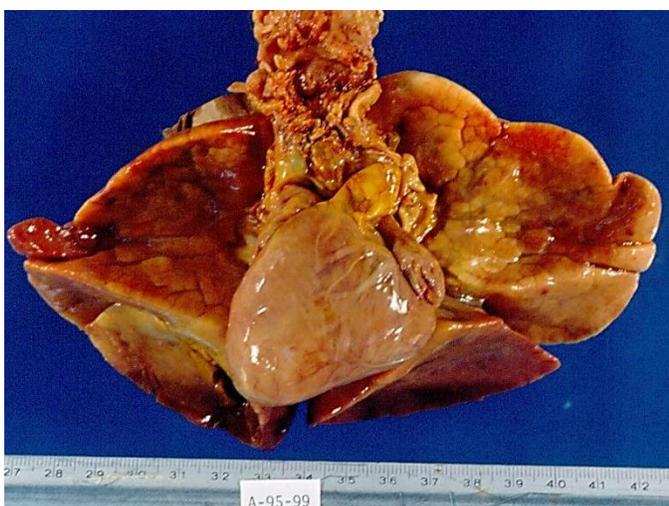
## ANEXO 2: FOTOGRAFÍAS



Fotografía 1: Caso 1, fotografía macroscópica que evidencia la derivación hepatoporto-enteroanastomosis de Kasai.



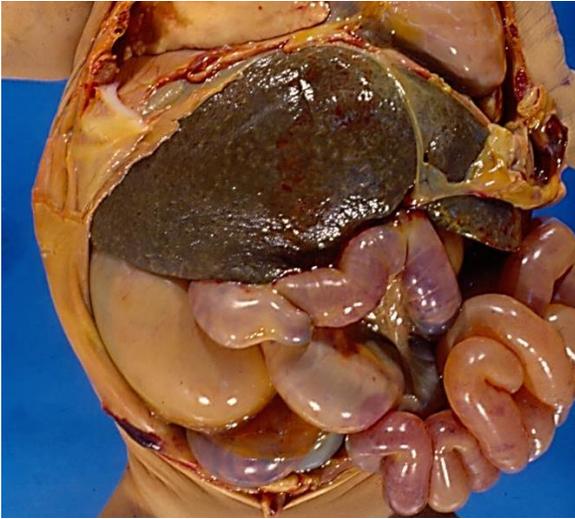
Fotografía 2: Caso 1, corte macroscópico del hígado que presenta un aspecto granular, fibrosos y coloración verde intensa debida a la colestasis.



Fotografía 3: Caso 2, se observan ambos pulmones con dos lóbulos (isomerismo izquierdo) así como el corazón en dextroposición y con la punta hacia la derecha.



Fotografía 4: Caso 2, corte macroscópico de numerosas asas intestinales que presentan adherencias secundarias a peritonitis y necrosis.



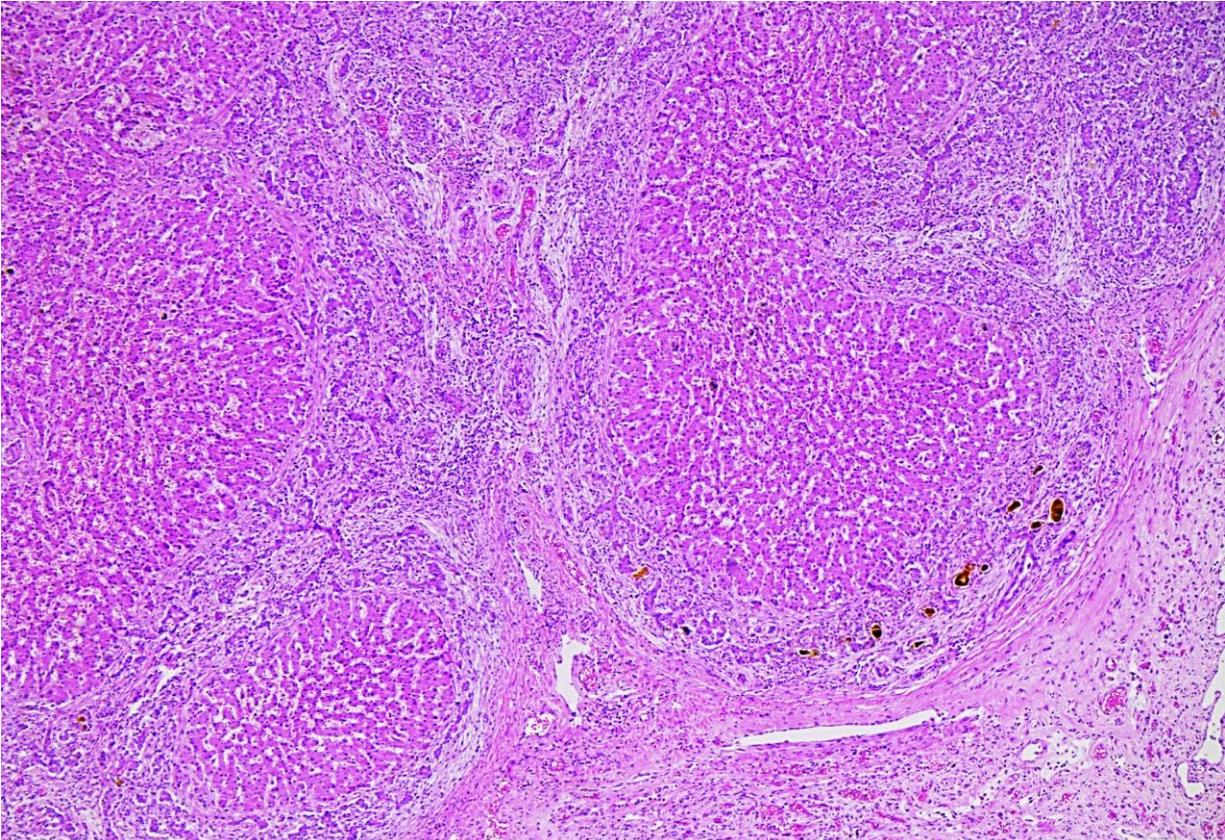
Fotografía 5: Caso 3, presenta un hígado central, malrotación visceral con el estómago a la derecha y las asas intestinales delgadas y de colon a la izquierda.



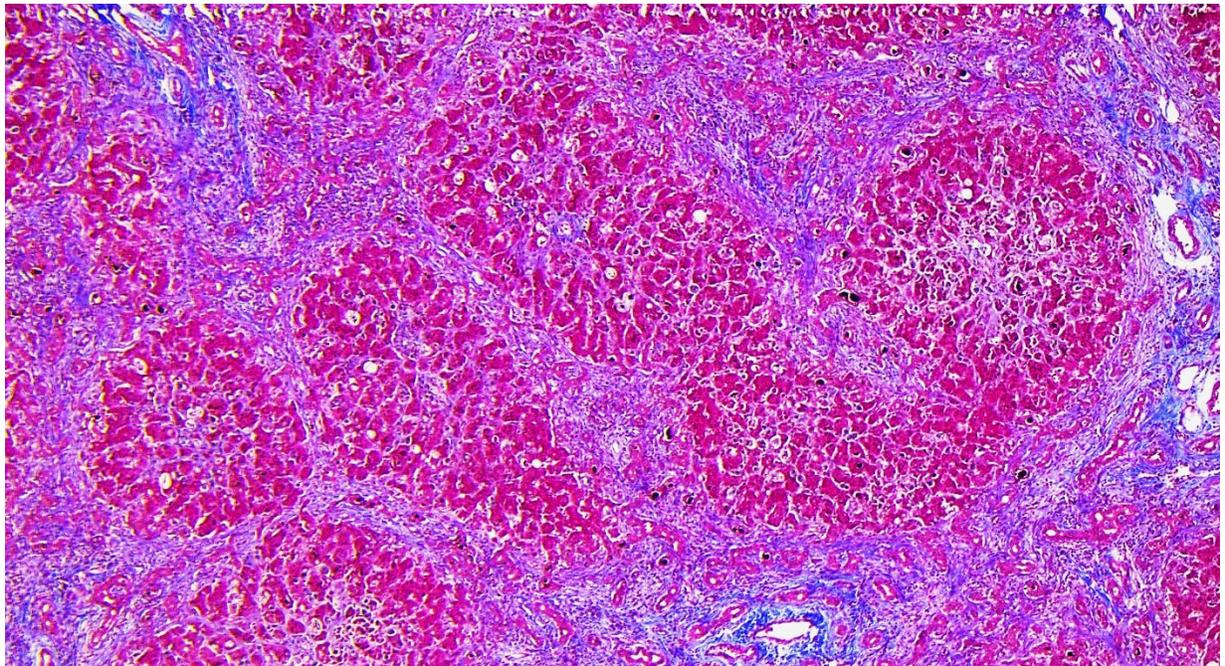
Fotografía 6: Caso 5, hígado café-verde de aspecto colestásico.



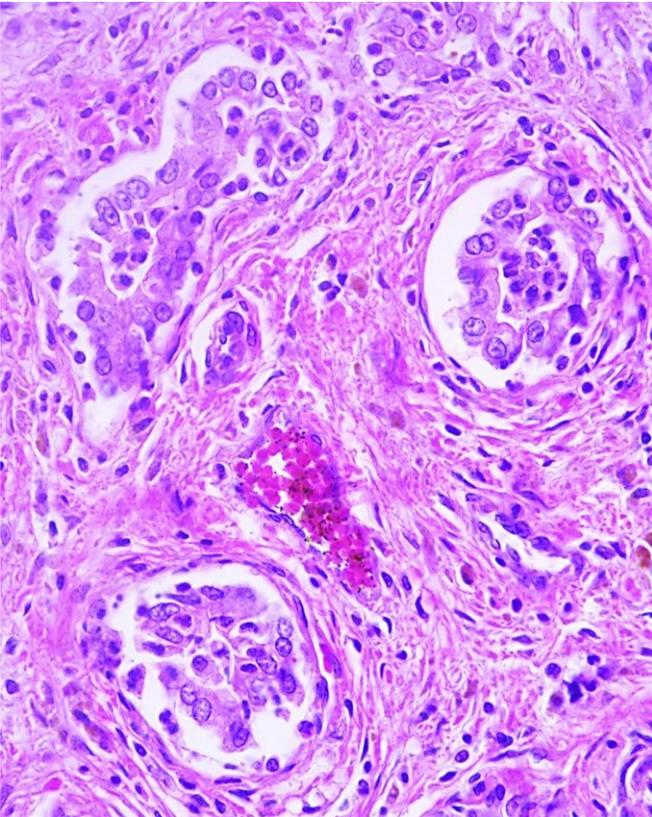
Fotografía 7: Caso 5, bazo principal y 6 accesorios adyacentes al hilio esplénico y peripancreáticos; el páncreas es irregular, corto y de aspecto malformado.



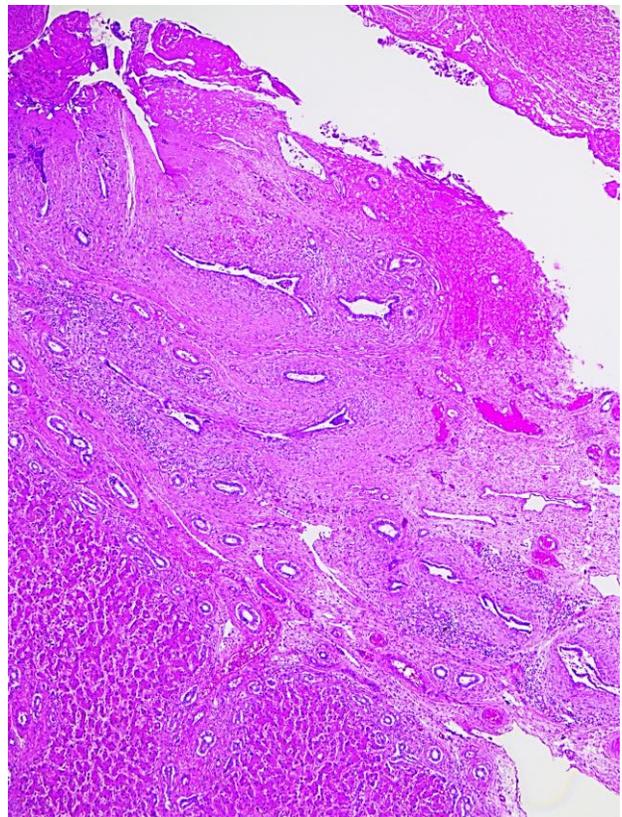
Microfotografía 1: Caso 1, hígado con cirrosis, proliferación de conductos interlobares y tapones biliares en los mismos, datos que corresponden a obstrucción del flujo biliar extrahepático.



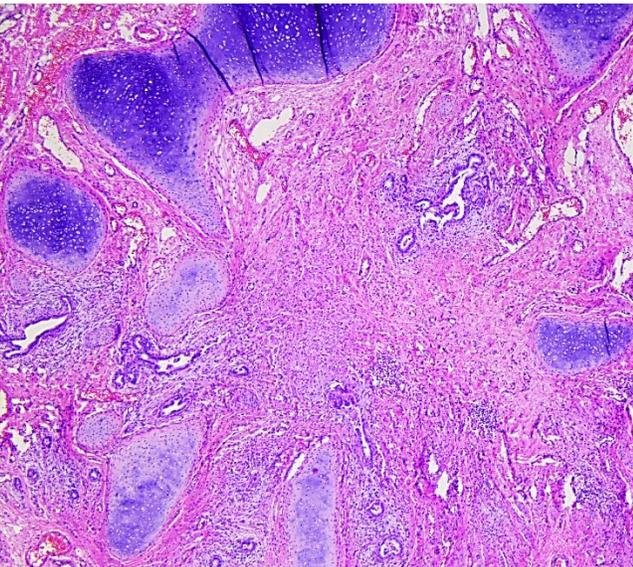
Microfotografía 2: Caso 1, la tinción tricrómica de Masson resalta los nódulos de parénquima hepático rodeados por tejido fibroso denso acompañado de proliferación intensa de conductos interlobares; se identifican tapones biliares.



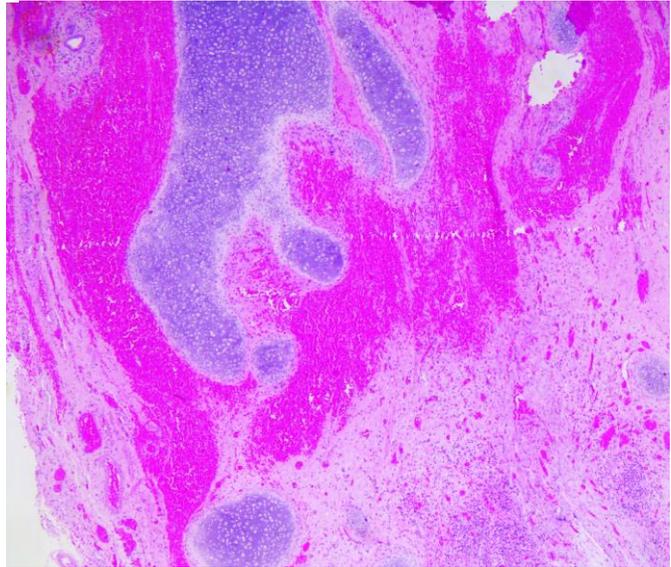
Microfotografía 3: Caso 3, los conductos biliares proliferados muestran infiltración por leucocitos polimorfonucleares en el epitelio biliar y hacia la luz formando microabscesos, correspondientes a colangitis.



Microfotografía 4: Caso 5, porta hepatis con proliferación de conductos biliares de calibre intermedio inmersos en un estroma fibroso e inflamatorio.



Microfotografía 5: Caso 1, corresponde al remanente de vesícula biliar con atrofia y fibrosis extensa, proliferación de conductos biliares y abundantes lóbulos de cartílago hialino.



Microfotografía 6: Caso 5, la pared de la vesícula biliar se observa fibrosa, con inflamación crónica y hemorragia, y presenta numerosos lóbulos de cartílago hialino maduro.