

17237
2e)
110



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ATRESIA DE VIAS BILIARES REVISION CLINICOPATOLOGICA 1979 - 1984

Vobo *Valencia* *Ramirez* *Mota*

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A L A
DRA. GUADALUPE NOGUEI, PARRA

DIRECTOR DE TESIS DR. PEDRO F. VALENCIA
MAYORAL

MEXICO, D.F.

1985

FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

I N D I C E

1. Introducción	1
1.1 Metabolismo de la bilirrubina	2
1.2 Frecuencia de la atresia de - vías biliares extrahepática.	5
1.3 Etiología	6
1.4 Historia	7
1.5 Histopatología	10
1.6 Diagnóstico	14
1.7 Diagnóstico diferencial	16
1.8 Objetivo	20
2. Material y métodos	20
3. Resultados	23
4. Discusión	32
5. Conclusión	39
6. Bibliografía	40

1. INTRODUCCION

El hígado desarrolla un proceso de maduración rápida en el periodo perinatal; la eficiencia con que estos cambios anatómicos y funcionales se establecen, regulan la futura habilidad del niño para sobrevivir en su ambiente. Además existen evidencias de inmadurez en la circulación enterohepática manifestada por una digestión deficiente de lípidos, eliminación hepática retardada de metabolitos exógenos (drogas) y compuestos endógenos (ácidos biliares, bilirrubina). Muchas de las enfermedades hepáticas que son exclusivas de los niños, pueden ser el resultado de falla o retraso en estos procesos de maduración; la mayoría de los errores congénitos de la estructura y/o función hepática se manifiestan tempranamente en la vida. Por otra parte durante el periodo perinatal los niños están expuestos a infecciones graves transplacentarias, intrauterinas o adquiridas tempranamente (1).

El fenómeno de la ictericia es complejo. Existen varios procesos que intervienen en la producción y transporte de la bilirrubina, su captación por el hepatocito, su conjugación, su secreción hacia el canalículo biliar y la excreción de la bilis. Cualquier alteración en alguno de

estos pasos pueden llevar a la aparición de ictericia (Tabla 1)

Las fuentes de bilirrubina son:

Producción de grupos Hem en el hepatocito	15%
Destrucción al azar de eritrocitos	20%
Senescencia de eritrocitos	65%

La bilirrubina IX alpha es el pigmento más abundante de la degradación de los grupos Hem a través de un sistema de oxigenasas microsomales y biliverdina reductora citosólica. La bilirrubina tiene una gran afinidad por la albúmina plasmática y de esta forma es transportada en el plasma, lo que protege al organismo de su toxicidad. Las pequeñas --- fracciones de bilirrubina libre entran al hepatocito; la bilirrubina dentro del hepatocito se une a una ligandina y es conjugada en el retículo endoplásmico principalmente con ácido glucorónico; entonces es secretada a la bilis en forma activa. La bilirrubina no conjugada es muy poco soluble en agua y es solubilizada por la acción de la luz ultravioleta (fotooxidación). La bilirrubina conjugada (directa) es muy inestable, la mayor parte se presenta en forma monoglucoronido (2 - 12).

Una vez excretada por los conductos biliares, la bilirrubina llega al tubo digestivo principalmente en forma conjugada

da y no es absorbida; ahí es degradada por acción bacteriana a una serie de urobilinógenos los cuales son absorbidos y re-excretados en la bilis, y una pequeñísima --- fracción es excretada por el riñón.

La ictericia pues, no es más que el acúmulo de bilirrubina en los tejidos; lo que está manifestando es un estado de hiperbilirrubinemia. La hiperbilirrubinemia traduce siempre una alteración hepática, del árbol biliar, o hematológica. La hiperbilirrubinemia puede ser por elevación de la bilirrubina no conjugada, cuando las bilirrubinas totales contienen menos del 15% de bilirrubina directa (13); generalmente en el recién nacido, se debe a causas fisiológicas ("ictericia fisiológica"), hematológicas o raramente a errores congénitos del metabolismo de la bilirrubina. Cuando la bilirrubina directa es mayor del 15%, estamos ante una hiperbilirrubinemia conjugada; generalmente se acompaña de coluria, acolia y prurito; siempre obedece a una causa patológica seria, habitualmente lesión hepatocelular o lesión del árbol biliar. A la suma de hiperbilirrubinemia conjugada, coluria y acolia se le denomina colestasis. En el periodo neonatal, es urgente, una vez identificada la colestasis,

T A B L A I

METABOLISMO DE LA BILIRRUBINA

	Fisiología	Alteraciones
1. Producción 3.8 mg/Kg/h 2.6 mg/Kg/min.	Eritrocitos Hemoproteínas Síntesis rápida de hem Hem circulante	Hemólisis Sangrado Eritropoyetina Drogas Eritropoyesis defectuosa.
2. Transporte:	Unida a albúmina.	Competencia a. grasos, sulfonamidas, salicilatos, a. biliares.
3. Captación, almacenamiento y transporte hepático	Difusión facilitada (acarreador?) Ligandina	Inmadurez neonatal Enf. de almacenamiento a. flavispidico.
4. Conjugación (R.E)		Grigler-Najjar Gilbert Inmadurez Drogas
5. Secreción biliar		Inmadurez Dubin-Johnson Colestasis recurrente Colestasis Hepatitis, cirrosis
6. Excreción	Degradación bacteriana Desconjugación	Obstrucción mecánica (ganglio, tumor) ATRESIA DE VIAS BILIARES EXTRAHEPATICAS.

Modificada de : Javitt, NB: Gastroenterology. Cholestasis in infancy, 1976. Pag. 253

establecer si es de origen intra o extrahepático. En esta etapa de la vida alrededor de un tercio de los cuadros de colestasis neonatal son debidos a atresia de vías biliares extrahepática (AVBE). Pocas son las enfermedades a la que se les ha asignado un pronóstico tan sombrío y que a la vez han despertado tanta controversia en cuanto a su definición, etiología, evolución y tratamiento como esta entidad.

La atresia de vías biliares extrahepática (AVBE), es una enfermedad que se observa exclusivamente en el periodo neonatal o tempranamente en la infancia. Es una de las causas más frecuentes de hepatopatía en la niñez; es un proceso progresivo y destructivo que afecta primariamente los conductos biliares extrahepáticos, lo que lleva a la completa obliteración de estas estructuras (14,15). Aunque muchas enfermedades pueden presentarse como hiperbilirrubinemia conjugada en la infancia, una de las que más ha interesado a patólogos y clínicos es la obstrucción hepática biliar. Cerca del 75% de los casos fatales de cirrosis en los niños son secundarios a atresia de vías biliares extrahepática.

La frecuencia de esta enfermedad es similar en los estudios de diversos países como Japón (16), Estados Unidos de Norteamérica (17) y Gran Bretaña (18); la que varía de 1 en 8000 a 1 en 25,000 nacidos vivos, sin embargo, es 5 -

veces más frecuentes en los chinos que en los caucásicos y hay un predominio del sexo femenino en la mayoría de las series reportadas (19,20).

La etiología no ha sido esclarecida, varias causas han sido propuestas para el desarrollo de esta anomalía entre las que se encuentran: asociación con diferentes trisomías como la 17 18 y 21 (21), anomalías cromosómicas (22,23), síndrome de poliesplenía (24-27), otras anomalías vasculares y anomalías en la unión de los conductos colédoco y pancreático (28-30). Se ha implicado asimismo una anomalía en el metabolismo del ácido biliar, presencia de niveles bajos de L-prolina y niveles elevados del precursor del ácido L-glutámico, lo que sugiere una deficiencia enzimática (32,33); varios agentes virales han sido detectados serológicamente en pacientes con AVBE, desde rubeóla, citomegalovirus, virus de la hepatitis B, polioma virus, mixovirus y reovirus tipo III (34-37).

Entre las bacterias, se ha visto asociada a listeria. También existe en la literatura un reporte de niños que desarrollaron AVBE en relación con la ingesta de anfetaminas por las madres (38). En algunos pacien --

tes se han encontrado anomalías en la inmunidad aunque su significado se desconoce (39,40). Probablemente esta entidad pueda ser causada por diversos agentes etiológicos. Actualmente se considera que la mayoría, si no todos los casos de atresia de vías biliares extrahepática, son resultado de un proceso adquirido más que una anomalía en el desarrollo (20, 41). Sin embargo cualquiera que sea su etiología, la patología misma de la enfermedad termina en un daño temprano postnatal o fetal tardío en el árbol biliar con destrucción del epitelio, inflamación y esclerosis de los conductos biliares. El resultado final es una lesión destructiva y progresiva de los conductos biliares con daño del parénquima hepático, fibrosis y cirrosis secundaria (14,15).

La primera revisión de atresia de vías biliares extrahepática fué publicada por Thomson en 1891 y 1892, en 49 pacientes, y se concluyó ya desde entonces, que cualquiera que sea la etiología de esta entidad, se caracterizaba por una lesión inflamatoria progresiva de los conductos biliares (42,44).

El tratamiento quirúrgico por primera vez fué discutido por Holmes en 1916, quien predijo que la anastomosis entero-biliar, podría ser realizada en el 16% de los casos que tuvieran conductos extrahepáticos dilatados o segmentos que contuvieran material biliar (45). Este grupo -

"corregible" fué separado de la mayoría de los casos, en los que todo el tracto biliar extrahepático estuviera afectado por un proceso obliterante y fueron llamados "no corregibles".

La primera operación realizada con éxito fue reportada por Ladd en 1928 (46,47). Hay pocos reportes sobre la sobrevida publicados en las siguientes cuatro décadas; --- Bill (48), encontró únicamente 52 casos reportados de éxito, posterior a la corrección quirúrgica de la atresia de vías biliares, realizada entre 1927 y 1970, sin embargo, todos tuvieron un seguimiento posterior muy limitado. Un gran número de procedimientos se intentaron para los casos "no corregibles", en los que no hay conductos biliares extrahepáticos, pero sin éxito. Los procedimientos incluyeron resección y anastomosis del lóbulo izquierdo del hígado (49), la creación de conductos biliares artificiales -- con tubos de plata o plástico (50), filamentos de nylon intrahepáticos (51) y anastomosis de linfáticos al yeyuno -- (52).

Una de las personas que más ha contribuido al éxito del tratamiento quirúrgico es Kasai (53). En 1957 describió la disección del tejido fibroso biliar hasta la región denominada porta hepatis, en el hilio hepático, retirándolo en los límites del parénquima hepático, lo que se conoce

como la disección de Kasai y que ha permitido, independientemente del tipo de derivación, producción de bilis, reducción de la ictericia y curación en porcentajes nunca antes conseguidos.

La publicación de Kasai y sus colaboradores (54,55) - introdujo dos nuevos conceptos dentro de la patología de la atresia de vías biliares: en primer lugar observaron que tempranamente los pacientes poseían conductos biliares intrahepáticos que iban de la porción intralobular del hígado al porta hepatis durante los 2 o 3 meses de vida. La reconstrucción tridimensional de los conductos biliares en la vecindad del porta hepatis mostro que en este nivel la mayoría de los conductos intehepáticos se encuentran divididos en pequeñas arborizaciones que terminan en el tejido fibroso que ha reemplazado los conductos biliares extrahepáticos en los llamados casos "no corregibles". Los conductos biliares intralobulares parecen destruirse rápidamente en el periodo neonatal y disminuyen en número progresivamente después de los 2 meses de vida. Esto explica -- por qué la cirugía tiene más probabilidades de éxito si se realiza antes de las 10 semanas de vida. Otros estudios -- han revelado que la proliferación de conductos se hace más evidente entre los 6 y 10 meses de la vida (54).

La segunda parte del estudio de Kasai, analiza la morfología de los conductos extrahepáticos, y en base a las diferencias encontradas elaboró la clasificación internacional de atresia de vías biliares adoptada por la Sociedad Japonesa de Cirujanos Pediatras en 1976. Las principales lesiones son: Tipo I, atresia del conducto biliar común. Tipo II, atresia del conducto hepático común. Tipo III, -- atresia de los conductos hepáticos derecho e izquierdo. -- Otras subdivisiones incluyen descripciones de la morfología del conducto biliar distal común y el tipo de cambio histológico identificado en el porta hepatis.

1.5 H I S T O P A T O L O G I A

El estudio de los pacientes con colestasis neonatal debe incluir a la biopsia hepática. Los cambios histológicos varían enormemente y dependen de la edad del paciente -- así como del estadio de la enfermedad. Aunque no hay una división muy clara entre dichos estadios se pueden reconocer cuatro patrones morfológicos o estadios histopatológicos.

Los cambios más tempranos pueden verse desde los primeros días de vida hasta las 8 semanas de edad. Hay un patrón histológico de colestasis caracterizado por retención biliar intracelular, células de Kupffer prominentes --

cargadas con pigmento biliar, transformación acinar y de células gigantes de los hepatocitos, ésto se presenta al rededor del 40% de los casos (56-58), y tienden a localizarse a nivel periportal o zona I. Los cambios más importantes se localizan a nivel del área portal, con edema de los espacios porta, infiltrado inflamatorio celular con células mononucleares y polimorfonucleares; sin embargo el marcador más importante de la atresia de vías biliares extrahepática es la proliferación de los conductos biliares portales. Pueden encontrarse tapones biliares dentro de la luz de los conductos proliferados; además de la proliferación, los conductos biliares muestran extrema tortuosidad. Las células inflamatorias generalmente se encuentran en relación con estas estructuras. Aunque la proliferación ductal no es específica de la AVBE (54,59) usualmente se utiliza como indicador de la obstrucción del flujo biliar. Pueden encontrarse frecuentemente cambios de hipertrofia en las paredes arteriolas, así como un incremento en la cantidad del tejido fibroso en las áreas portales y una extensión incipiente dentro del parénquima en los primeros estadios de la enfermedad. A medida que ésta progresa, los espacios porta se expanden más, conjugándose una mezcla de infil-

trado inflamatorio, fibrosis y proliferación ductal.

En el segundo estadio los cambios principales se encuentran esencialmente a nivel porta con ligera o nula participación del parénquima hepático. Probablemente sea el estadio en que la AVBE sea más fácil de diagnosticar desde el punto de vista histopatológico. La proliferación ductal es prominente y los tapones de bilis se encuentran frecuentemente. La placa limitante se encuentra interrumpida por la proliferación ductal, infiltrado inflamatorio y tejido fibroso. Los conductos biliares son extremadamente tortuosos. Frecuentemente las células inflamatorias pueden encontrarse dentro del epitelio de los conductos biliares, además de signos de daño epitelial como pignosis, tumefacción, destrucción de la membrana basal, fragmentación celular e incremento de la eosinofilia citoplásmica de las células biliares. Usualmente está presente un pigmento biliar o xantomatoso dentro de los macrófagos que se localizan en la luz de los conductos portales. Ocasionalmente puede observarse necrosis de los hepatocitos rodeada de células polimorfonucleares. Estos cambios se observan alrededor del 3er. mes de vida. Para este tiempo las bandas de tejido fibroso se depositan formando puentes de un espacio porta a otro y se forma un patrón septal. Se encuentra una marcada proliferación

ción ductal y respuesta inflamatoria. Pueden observarse - ocasionalmente infartos biliares cerca de las áreas portales. Aparecen en el parénquima signos incipientes de ---- transformación nodular, sin embargo los hepatocitos muestran evidencia mínima de daño.

El tercer estadio es el resultado del daño progresivo del sistema ductal biliar. La proliferación de los conductos biliares es todavía más intensa, sin embargo el infiltrado inflamatorio aún está presente alrededor de los conductos biliares y los septos fibrosos, se observa la disposición de la colágena formando puentes entre los espacios-porta. La arquitectura del parénquima se reacomoda en pequeños nódulos rodeados de tejido fibroso. Entre los 8 y-12 meses de vida se puede reconocer un patrón de cirrosis-micronodular, si la obstrucción no se corrige, la muerte - ocurre dentro del primer año de la vida. También en este-estadio se encuentran infartos biliares y/o lagos biliares cerca de los espacios porta, con macrófagos cargados de material biliar. El daño a los conductos biliares progresiva y eventualmente los conductos biliares intrahepáticos pueden disminuir en número e inclusive desaparecer (60).

Finalmente el cuarto estadio está caracterizado por -

una avanzada cirrosis micronodular con puentes fibrosos - septales y pérdida del parénquima hepático. La inflamación disminuye o está ausente y ocasionalmente puede observarse discreta proliferación de los conductos biliares sin embargo usualmente se encuentran disminuidos en número.

1.6 D I A G N O S T I C O

Aunque varios métodos clínicos y de laboratorio han sido propuestos, actualmente no hay una sola prueba que pueda utilizarse exclusivamente para diferenciar la atresia de vías biliares extrahepática de la colestasis intra hepática.

El diagnóstico de un niño con hiperbilirrubinemia conjugada depende en primer lugar de la exclusión de infección, enfermedad metabólica, padecimientos genéticos particularmente deficiencia de alfa-1-antitripsina, así como la realización de ultrasonido para descartar quiste del colédoco. La biopsia hepática por sí sola es uno de los métodos más confiables para la detección de la atresia de vías biliares, acercándose al diagnóstico en un 90 a 95% de los casos (61,62).

Los estudios de gabinete en general tienen un margen de error que les resta utilidad práctica, están representados por: la medición de urobilinógeno fecal, prueba de excreción de Rosa de Bengala I¹³¹, prueba de tecnosio⁹⁹ - peridoxilideno glutamato, colangiografía percutánea, peritoneoscopia, así como la prueba de Greene (63-70).

Dentro de las pruebas bioquímicas tenemos: pruebas de funcionamiento hepático, coombs, enzimas séricas y alfa-fetoproteínas, que de ninguna manera orientan hacia el diagnóstico preciso.

Debe combinarse la información clínica y bioquímica, para que la biopsia hepática pueda tener mayor validez y pueda acercarse al diagnóstico en el 100% de los casos.

Los datos clínicos orientadores de este padecimiento son los mismos a los encontrados en la hepatitis colestática severa y están representados por la ictericia, coluria y acolia, seguidos de otros de menor importancia como hipocolia, hepatomegalia, esplenomegalia, red venosa colateral, etc.

Durante la primera semana de vida la AVBE se presenta como una enfermedad coléstatica, con incremento de la bilirrubina conjugada o directa, aunque a las ocho sema--

nas de vida el único dato clínico puede ser la ictericia- (70,71).

Debe hacerse énfasis en que la atresia de vías biliares extrahepática es un proceso rápidamente progresivo y- la meta de los clínicos, cirujanos e histopatólogos es reconocer esta entidad lo más pronto posible para tratar de frenar el proceso. El tratamiento está dirigido a restablecer el flujo biliar mediante tratamiento quirúrgico, - lo que puede realizarse en los primeros estadios de la enfermedad.

Después que la portoenteroanastomosis se realiza, la mayor complicación es la recurrencia de períodos de colangitis (72,73). Así mismo la hipertensión portal, la deficiencia de ácidos grasos, carcinoma de los conductos biliares y carcinoma hepatocelular son complicaciones de esta entidad. La mayoría de las muertes ocurren dentro de los primeros 2 años de la vida, sin embargo el pronóstico es- incierto y depende en primer lugar de la edad a la que se realice la cirugía derivativa y del manejo de sus compliciones.

El diagnóstico diferencial de AVBE debe hacerse básicamente con Hepatitis neonatal y con otras causas que se- presentanan como colestasis en el periodo neonatal (Tabla II).

T A B L A II

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE HIPERBILIRRUBINEMIA CONJUGADA

(Coolestasis Neonatal)

A, Hiperbilirrubinemia sin coolestasis

1. Dubin-Johnson
2. S. de Rotor

B. Hiperbilirrubinemia con coolestasis

1. Coolestasis intrahepática persistente

- a) Enfermedad de Byler
- b) Enfermedad de Alagille
- c) Hipoplasia de conductos biliares intrahepáticos
- d) Hepatitis neonatal
- e) Acidemia trihidoxicoprostánica

2. Coolestasis intrahepática recurrente

- a) Coolestasis recurrente, familiar
- b) Coolestasis recurrente, familiar con linfedema
- c) Otras

C. Hepatitis

1. Infecciosa.

- a) Hepatitis B, A(?), NoA-NoB, Delta (?)
- b) Rubeola, Cosackie, CMV, ECHO 14 y 19, varicela, herpes, reovirus.
- c) Toxoplasmosis, treponema, tuberculosis, leste--riosis.
- d) Hepatitis neonatal de células gigantes(?)

2. Tóxica

- a) Asociada a alimentación parenteral
- b) Asociada a drogas (anfetaminas, eritromicina)
- c) Asociada a sepsis (E. coli, urinaria)
- d) Asociada a obstrucción intestinal
- e) Asociada a diarrea

D. Enfermedad hemolítica**E. Obstrucción****1. Extrahepática**

- a) ATRESIA/HIPOPLASIA DE VIAS BILIARES
- b) Estenosis distal del colédoco
- c) Quiste del colédoco
- d) Masa extrahepática (neoplasia, ganglio, cálculo)
- e) Tapón biliomucoso
- f) Ruptura espontánea del colédoco

2. Intrahepática

- a) Fibrosis hepática congénita
- b) Dilatación de conductos (todas las combinaciones, enfermedad de Caroli)

F. Enfermedades metabólicas**1. Aminoácidos**

- a) Tirosinemia
- b) "Hipermetioninemia"
- c) Transtornos del ciclo de la urea

2. Lípidos

- a) Enfermedad de Wolman
- b) Enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol
- c) Enfermedad de Niemann-Pick
- d) Enfermedad de Gaucher

3. Carbohidratos

- a) Galactosemia
- b) Fructosemia
- c) Glucogenosis I, IV

4. Metales

- a) Enfermedad de Wilson
- b) Hemocromatosis
- c) Enfermedad de Menke

5. No definidos

- a) Alfa-1-antitripsina
- b) Fibrosis quística
- c) Síndrome de Zellweger
- d) hipotiroidismo idiopático.

G. Genéticos/cromosómicos

1. Trisomías

- a) 18 (Edwards)
- b) 21 (Down)

2. S. de Donahue (Leprechaunismo)

3. S. de turner

4. S. de poliesplenía

Vale la pena enfatizar una vez más que todos los esfuerzos diagnósticos en un niño con colestasis neonatal, deben de estar dirigidos a descartar la atresia de vías biliares extrahepática. La investigación de otras entidades que caen dentro del diagnóstico diferencial de AVBE - puede hacerse simultáneamente o después del acto quirúrgico. Todos los procedimientos deben de conducir a una exploración lo más tempranamente posible del árbol biliar-extrahepático. Cualquier retraso en el tratamiento quirúrgico puede ser sumamente grave y afectar directamente el pronóstico en los pacientes con AVBE. Además hay que recordar que la tercera parte o más de los niños con colestasis neonatal son portadores de una AVBE; del resto - alrededor de un 80% de los casos quedan, en las condiciones actuales, con un diagnóstico de certeza y el 20% restante podría catalogarse dentro de alguno de los síndro-

mes o enfermedades antes mencionados. Por lo tanto, es la AVBE el problema principal y el que debe ser más rápido investigado, diagnosticado y tratado. Posteriormente habrá tiempo para tratar de elucidar si el caso particular de colestasis neonatal corresponde a otra entidad.

El objetivo de este estudio es tratar de establecer - si la histología es útil para predecir la evolución del padecimiento y si existe una correlación real entre los estadios histopatológicos, el cuadro clínico del paciente y su evolución posterior. Asimismo tratar de elucidar la patogenia de este padecimiento y cuando sea posible, su etiología.

2. MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo es una revisión retrospectiva longitudinal; para su realización se revisaron los archivos - del Hospital Infantil de México y del Departamento de Patología, se seleccionaron los expedientes de los pacientes - con diagnóstico de atresia de vías biliares extrahepática- que ingresaron en el período comprendido de 1979 a 1984.

De los expedientes clínicos se analizaron los siguientes parámetros:

- Edad
- Sexo
- Inicio del cuadro clínico
 - a) Edad de presentación de la ictericia
 - b) Edad de presentación de la coluria
 - c) Edad de presentación de la acolia
- Cifra de bilirrubina directa al ingreso
- Si se efectuó intervención quirúrgica o nó.
- Edad en el momento de la intervención quirúrgica
- Cifra de bilirrubina directa en el postoperatorio inmediato.
- Presencia de colangitis.
- Tiempo de presentación de la colangitis después de operado el paciente
- Evolución posterior

Se analizaron en conjunto con el Departamento de Patología cada corte histológico, tomándose para el estudio -- los siguientes parámetros:

- Colestasis
 - a) Intracitoplásmica
 - b) Degeneración plumosa
 - c) Canalicular
 - d) Células de Kupffer
 - e) Conductos
 - f) Lagos biliares
 - g) Edema de espacio porta

- Conductos
 - a) Proliferación
 - b) Ruptura
 - c) Colangitis
 - d) Pericolangitis
 - e) Disminución
 - f) Fibrosis periductal

- Inflamación
 - a) Cantidad
 - b) Polimofonucleares
 - c) Linfocitos
 - d) Células plasmáticas
 - e) Macrófagos
 - f) Sitio de la inflamación (parénquima y/o espacio porta)

- Fibrosis
 - a) Portal
 - b) Periportal
 - c) Puentes de fibrosis
 - d) Intraparenquimatosa
 - e) Capilarización

- Cirrosis

- Hepatocitos
 - a) Células gigantes
 - b) Cuerpos acidófilos
 - c) Apoptosis
 - d) Estentosis
 - e) Mitocondrias
 - f) Lisosomas
 - g) Inclusiones
 - h) Transformación acinar

- Vasos
 - a) Filtrosis
 - b) Vasculitis
 - c) Ruptura
 - d) Localización
- Metaplasia mieloide
- Diámetro de los conductos del porta hepatis.

Para el análisis de estos datos, se les clasificó en - leve (+), moderado (++) y acentuado (+++).

Una vez obtenida toda la información se clasificaron - los pacientes por grupos de edad, obteniéndose seis grupos:

- Grupo I de un día de edad a un mes 29 días
- Grupo II de dos meses a dos meses 29 días
- Grupo III de tres meses a tres meses 29 días
- Grupo IV de cuatro meses a cuatro meses 29 días
- Grupo V de cinco meses a cinco meses 29 días
- Grupo VI de seis meses en adelante.

3. RESULTADOS .

Se encontraron 46 vasos en los cuales el material his-
topatológico era valorable y la información clínica accesi-
ble. Los hallazgos histopatológicos que pudieron ser eva-
luados finalmente fueron: colestasis, proliferación de con-
ductos, colangitis, inflamación presencia de linfocitos, fi

brosis, células gigantes, cuerpos acidófilos, transformación acinar. Los hallazgos clínicos de laboratorio e his-topatológicos se encuentran resumidos en las tablas I a - XII. A los pacientes en los que su evolución no pudo ser establecida ya sea por falta de información en los expe--dientes, alta voluntaria, derivación a otros hospitales o porque no regresaran a consulta se les consideró como no-valorables en su evolución (ENV);

En el grupo I, tablas I y II, que comprendió a los - pacientes cuyas edades variaron entre un mes y un mes 23- días, se encontraron 3 mujeres y 2 hombres.

La edad de presentación de la sintomatología fué:

Ictericia - 1 a 15 días promedio 6.4 días.

Coluria - 3 a 45 días promedio 20.2 días.

Acolia - 1 a 45 días promedio 22.8 días.

Las cifras de bilirrubina directa al ingreso oscila--ron entre 3.9 mg/dl a 15.1 mg/dl promedio 8.8 mg/dl; la - bilirrubina directa posterior a la operación varió entre- 4.1 mg/dl y 7.8 mg/dl con promedio de 6.0 mg/dl.

GRUPO I

T A B L A I

Edad	Sexo	Edad de presentación de: Ictericia Coluria Acolia (días)			B.D. (Ingreso) mg/dl	Se operó	B.D. (PO) mg/dl	Colangitis No.	Tiempo de presentación (PO)	Evolución
1 1/12 19d	M	8	8	1	3.9	BIOPSIA	4.6	-	-	ENV
2 1/12 23d	F	7	3	3	7.5	SI	7.8	-	-	Desnutrición de II grado a los- 6 meses de PO ENV
3 1/12 21d	F	15	15	20	10.1	SI	4.1	3	1,2,8 meses	Ultima revisión con colangitis- a los 8 meses - PO
4 1/12 15d	M	1	30	45	15.1	SI	7.8	1	1 mes	Fallece por sep- ticemia al mes
5 1/12 15d	F	1	45	45	7.4	SI	5.7	-	-	Ultima revisión a los 4 meses - PO hígado duro- y esplenomega- lia.

GRUPO I
T A B L A II

	Colestasis	Proliferación de conductos	Colangitis	Inflamación	Linfocitos	Fibrosis	Células Gigantes	Cuerpos Acidófilos	Transformacion acinar
1	+++	+	+	+	+	+	+ Z II	+++	++
2	++	+	+	+	+	+	++	+	+
3	++	+	++	++	+	+	++ Z II	++	+
4	+++	+++	+	++	+	++	+++ Z II-III	+	++
5	+++	+++	+	+++	++	+++	+ Z II	+	+

En dos de los pacientes se presentaron uno o más episodios de colangitis, uno de ellos en tres ocasiones, el primer brote se observó al mes de operados. Uno de los casos con colangitis falleció por septicemia. Dos paicnetes sobrevivieron, uno evolucionó con desnutrición y otro con hipertensión portal. Dos pacientes se perdieron para el estudio.

Los hallazgos histopatológicos más notorios fueron: colestasis moderada en dos pacientes y acentuada en tres casos; proliferación de conductos leve en tres pacientes, y acentuada en dos casos; colangitis leve en dos pacientes, moderada en dos y acentuada en uno; presencia de linfocitos leve en cuatro pacientes, moderada en uno; fibrosis leve en tres casos, moderada en uno y acentuada en uno; daño hepatocelular: transformación de los hepatocitos a células gigantes leve en dos casos, moderada en dos y acentuada en uno; cuerpos acidófilos leve en tres casos moderado a uno y severo en uno; transofrmación acinar leve en tres casos, modera da en dos.

En el grupo II, tablas III y IV, observamos que es en esta edad en la que se presentó el mayor número de pacientes, fueron 12 mujeres y 6 hombres.

La edad de presentación de la sintomatología fué:

GRUPO II

T A B L A III

Edad	Sexo	Edad de presentación de: Ictericia Coluria Acolia (días)			B.D. (ingreso) mg/dl	Se operó	B.D. (PO) mg/dl	Colangitis No.	Tiempo de presentación	Evolución	
6	2/12	M	45	45	9	11.0	SI	7.3	-	-	Falleció por sepsis y CID a los 2m PO
7	2/12	M	22	1	1	7.8	SI	8.8	-	-	ENV
8	2/12	M	1	30	1*	6.6	NO	5.6	-	-	Hipertensión porta- a los 9 meses ENV
9	2/12	M	30	30	30	-	SI	8.9	1	3 meses	Falleció por insuficiencia hepática a los 9 m PO
10	2/12	M	3	53	53	11.0	NO	-	-	-	Dx. de Hepatitis -- presenta al año ictericia y hepatomegalia.
11	2/12	M	50	50	50	6.9	SI	6.3	1	6 meses	Falleció por insuficiencia hepática a los 6 m de PO
12	2/12	F	60	-	60*	6.1	SI	-	-	-	Falleció por choque séptico a los 3 m PO
13	2/12	F	1	1	1	-	SI	2.6	2	1a. 3m y 1a. 10 m	Falleció por cirrosis y CID al año 11m
14	2/12	F	27	30	30	7.5	SI	-	2	5 y 6 meses	Falleció por sepsis a los 6 m PO

GRUPO II

T A B L A III

Edad	Sexo	Edad de presentación de: Ictericia Coluria Acolia (días)			B.D. (ingreso) mg/dl	Se operó	B.D. (PO) mg/dl	Colangitis No.	Tiempo de presentación	Evolución	
15	2/12 13d	F	3	3	3	6.0	SI	6.0	-	-	Ictericia. sig nos de cirro-- sis 6d. PO ENV
16	2/12 1d	F	30	30	1	6.5	SI	6.6	-	-	Ictericia y He- patomegalia al- mes PO ENV
17	2/12	F	25	35	30	10.6	SI	8.5	1	1 mes	Falleció por -- septicemia a los 26d PO
18	2/12	F	8	8	30	6.9	SI	5.4	1	3 meses	Falleció por sep- ticemia al mes - de PO
19	2/12	F	15	15	3	7.5	SI	4.9	1	1a. 9 meses	Asintomática. Hí- gado duro y es-- plenomegalia so- brevida de 2a. - 5 m.
20	2/12	F	30	30	30	5.0	SI	6.1	1	1 mes	Hipocalcemia 1a. lim
21	2/12 15d	F	30	30	30	7.0	SI	4.2	1	1 mes	Hipertensión por ta 1a. 5meses
22	2/12	F	5	30	40	5.0	SI	5.5	-	-	Se manda a hospi- tal regional.
23	2/12 4d	F	3	-	1*	7.7	SI	10.5	-	-	ENV

* hipocolia

GRUPO II

T A B L A IV

	Colestasis	Proliferación de conductos	Colangitis	Inflamación	Linfocitos	Fibrosis	Células Gigantes	Cuerpos Acidófi- los	Transformación
6	+++	++	+	+	0	++	0	0	++
7	+++	+++	+	++	+	++	0	0	+
8	+	++	+	++	+	+++	0	+	++
9	+	+++	+++	++	+	+	+	++	+
							Z I		
10	++	+++	++	++	+	+++	0	+	+
11	+	+	+	+	+	++	0	0	0
12	++	+	+	+	+	++	0	+	++
13	+++	+	+	++	+	+	++	0	++
							Z II-III		
14	+++	+++	+	+	+	++	++	+	+++
							Z I		
15	++	++	+	+	+	++	+	+	++
16	+++	+++	+	+++	+	++	0	0	+++
17	+++	+	+	++	+	+	++	+++	+
							Z II-III		
18	++	+	++	+	+	+	+	+	+
							Z II		

GRUPO II

T A B L A IV

	Colestasis	Proliferación de conductos	Colangitis	Inflamación	Linfocitos	Fibrosis	Células Gigantes	Cuerpos Acidófi- los	Transformación acinar
19	++	+++	+	++	+	+	+ Z II	+	++
20	++	++	+	+	+	+++	+ Z II	0	++
21	+++	+++	+	+	+	+++	+ Z I	+	+
22	+	+++	+	+	+	+++	++ Z I-II-III	0	++
23	+	+++	+	+	+	+	++ Z III	+++	+

Ictericia - 1 a 60 días promedio de 21.5 días.

Coluria - 1 a 53 días promedio de 26.3 días.

Acolia - 1 a 53 días promedio de 22.7 días.

Solo en tres pacientes en lugar de acolia se encontró hipocolia y ésta apareció en promedio a los 20.6 días.

La cifra de bilirrubina directa al ingreso varió de 5.0 mg/dl a 11 mg/dl con promedio de 7.4 mg/dl, y la cifra de bilirrubina directa posterior a la intervención osciló entre 2.6 mg/dl a 10.5 mg/dl con promedio de 6.5 mg/dl.

Dos de los pacientes no fueron operados dado que la colangiografía transoperatoria fué catalogada como normal, sin embargo uno de ellos evolucionó con hipertensión portal al año, perdiéndose posteriormente del estudio y el otro presenta actualmente ictericia y hepatomegalia, con una sobrevida también de un año.

Dentro de los 16 pacientes operados, nueve presentaron colangitis, dos de ellos en dos ocasiones, el tiempo de presentación del brote inicial fué al mes de postoperados, uno de los casos la presentó hasta el año tres meses de postoperado.

Fallecieron ocho pacientes, cinco de ellos por septicemia, dos por insuficiencia hepática y uno por cirrosis-

y coagulación intravascular diseminada. Dos pacientes evolucionan con hipertensión portal, tres con ictericia y hepatomegalia y sólo un caso se encuentra sin sintomatología aparentemente sin embargo presenta esplenomegalia e induración hepática. Uno de los pacientes evolucionó con datos clínicos y de laboratorio con hipocalcemia en el postoperatorio tardío.

Dentro de este grupo se encontraron las siguientes malformaciones asociadas: atresia de esófago, duplicación gástrica e hipertrofia de píloro en un caso, malrotación intestinal - en otro paciente y heterotaxia visceral variedad poliesplenia en uno de los pacientes.

Los hallazgos histopatológicos más relevantes fueron:

Colestasis leve en cinco casos, moderada en seis y acentuada en siete; proliferación de conductos leve en cinco casos, moderada en cuatro y acentuada en nueve; colangitis leve en quince casos, moderada en dos, y acentuada en uno; inflamación leve en diez casos, moderada en siete y acentuada en uno; presencia de linfocitos leve en todos los casos; fibrosis leve en seis casos, moderada en siete y severa en cinco; en seis casos se encontraron células gigantes en forma leve, moderada en cinco y en el resto no se encontraron; se encontraron cuerpos acidófilos en forma leve en ocho casos, moderada en dos y acentuada en dos casos; transformación aci

nar leve en siete casos, moderada en 8 casos y acentuada en dos casos.

El grupo III, tablas V y Vi, corresponde al grupo de - pacientes de tres meses de edad, siete fueron del sexo femenino y dos del sexo masculino.

La edad de presentación de la sintomatología fué:

Ictericia - 1 a 30 días promedio de 10.4 días

Coluria - 1 a 60 días promedio de 12.5 días

Acolia - 1 a 60 días promedio de 22.5 días.

Solo se encontró hipocolia en un paciente a la edad de- 30 días.

Las cifras de bilirrubina directa al ingreso variaron - entre 5.4 mg/dl y 10.7 mg/dl con promedio de 8.6 mg/dl y -- las cifras de bilirrubina directa después de la interven--- ción quirúrgica estuvieron entre 5.4 mg/dl y 9.2 mg/dl con promedio de 7.6 mg/dl. Dos de los pacientes presentaron colangitis en dos ocasiones a los dos y cinco meses de postoperados. Cuatro pacientes fallecieron, uno por septicemia y tres por insuficiencia hepática.

El paciente que sobrevive ha evolucionado con hipertensión portal y del resto se ignora su evoluación posterior.

GRUPO III

T A B L A V

Edad	Sexo	Edad de presentación de: Ictericia Coluria Acolia (días)		B.D. (Ingreso) mg/dl	Se operó	B.D. (PO) mg/dl	Colangitis No.	Tiempo de presentación	Evolución		
24	3/12	M	3	60	60	9.9	SI	9.0	-	-	Falleció por septicemia y CID a los 8d
25	3/12	M	15	8	8	6.0	SI	8.8	-	-	ENV
26	3/12	M	3	8	8	6.0	SI	6.6	2	2 y 5 meses	ENV
27	3/12 12d	F	15	15	15	5.4	SI	5.6	2	2 y 5 meses	Falleció por insuficiencia hepática y -- bronconeumonía al mes 17d. PO
28	3/12	F	30	1	1	7.0	SI	5.4	-	-	ENV
29	3/12	F	8	8	8	7.8	SI	8.2	-	-	Falleció por insuficiencia hepática y he morragia pulmonar a los 22d. PO
30	3/12 21d	F	15	8	20	8.7	SI	8.7	-	-	ENV
31	3/12	F	4	4	30*	10.7	SI	7.0	-	-	Hipertensión porta 10 m PO
32	3/12	F	1	1	60	7.4	SI	9.2	-	-	Falleció por insuficiencia hepática y ci rrosis 22d PO

* hipocolia

GRUPO III

T A B L A VI

	Colestasis	Proliferación de conductos	Colangitis	Inflamación	Linfocitos	Fibrosis	Células Gigantes	Cuerpos Acidófi- los	Transformación acinar
24	+++	+++	+	+	+	++	+ Z III	0	+
25	+	++	++	+	+	++	0	0	0
26	+	++	++	++	+	++	0	+	+
27	++	+++	++	++	++	+++	++ Z II-III	++	+
28	++	+++	+	+	+	++	++ Z I-II-III	+	++
29	+	++	+	++	+	+++	+++ Z I-II-III	+++	++
30	+++	+++	+++	+++	+	+++	+	++	+
31	++	+++	++	+++	+++	++	+	++	+
32	+++	+++	+	++	+	++	+ Z II	+	++

Los hallazgos histopatológicos más notorios fueron: colestasis leve en tres pacientes, moderada en tres, y acentuada en tres; proliferación de conductos moderada en tres pacientes y acentuada en seis; colangitis leve en cuatro pacientes y acentuada en seis; colangitis leve en cuatro pacientes, moderada en cuatro y acentuada en uno; inflamación leve en tres pacientes, moderada en cuatro y acentuada en dos; presencia de linfocitos leve en siete pacientes, moderada en uno y acentuada en uno; fibrosis moderada en seis pacientes y acentuada en tres; presencia de células gigantes leve en tres casos, moderada en dos y acentuada en uno, cuerpos acidófilos leve en tres casos, moderada en tres, y acentuada en uno; transformación acianr leve en cinco casos y moderada en tres casos.

El grupo IV, tablas VII y VIII, comprende el grupo de pacientes de edad de cuatro meses, se encontraron tres hombres y una paciente del sexo femenino.

La edad de inicio de la sintomatología fué:

Ictericia - 1 a 30 días promedio de 9.27 días.

Coluria - 1 a 30 días promedio de 9.27 días.

Acolia - 1 a 30 días promedio de 10 días.

Las cifras de bilirrubina directa al ingreso estuvieron entre 5.9 mg/dl y 8.1 mg/dl con promedio de 7.3 mg/dl y las cifras de bilirrubina directa después de la intervención quirúrgica oscilaron entre 5.0 mg/dl y 11.3 mg/dl con promedio de 7.6 mg/dl. Tres de los pacientes falle

GRUPO IV

T A B L A VII

Edad	Sexo	Edad de presentación de: Ictericia Coluria Acolia (días)			B.D. (ingreso) mg/dl	Se operó	B.D. (PO) mg/dl	Colangitis No.	Tiempo de presentación	Evolución	
33	4/12 5d	M	1	1	1	7.4	SI	5.0	-	-	ENV
34	4/12	M	2	2	2	5.9	SI	4.2	-	-	Falleció por insuficiencia hepática y sind. hepatorenal.
35	4/12	M	4	4	7	7.8	SI	10.6	-	-	Falleció por hipertensión porta y coma hepática-al mes
36	4/12	F	30	30	30	8.1	SI	11.3	-	-	Falleció por insuficiencia hepática y choque hipovolémico

GRUPO IV
T A B L A VIII

	Colestasis	Proliferación de conductos	Colangitis	Inflamación	Linfocitos	Fibrosis	Células Gigantes	Cuerpos Acidófi- los	Transformación acinar
33	+	+++	++	++	+	++	+ Z II	0	+
34	+++	+++	++	++	+	++	++ Z I-II	++	+
35	++	+++	++	++	+	+	++ Z II	+	++
36	++	+	+	+	++	+	+ Z II	+	+

cieron por insuficiencia hepática.

Los hallazgos histopatológicos observados fueron: colestasis leve en un paciente, moderada en dos y acentuada en uno; proliferación de conductos leve en un caso, y acentuada en tres; colangitis leve en un caso y acentuada en tres; inflamación leve en un caso, moderada en tres; - presencia de linfocitos leve en tres casos, moderada en - uno; fibrosis leve en dos casos; moderada en dos; presencia de células gigantes leve en dos casos, moderada en -- dos; cuerpos acidófilos leve en dos casos, moderada en -- uno; transformación acinar leve en tres casos, moderada - en uno.

El grupo V, tablas IX y X, constituido por los pa---cientes cuya edad fué de cinco meses, en total fueron o--cho pacientes, seis mujeres y dos hombres.

La edad de inicio de la sintomatología fué:

Ictericia - 1 a 30 días promedio de 10.1 días

Coluria - 1 a 55 días promedio de 10.2 días

Acolia - 1 a 55 días promedio de 16.7 días.

Las cifras de bilirrubina directa al ingreso fueron de 0.1 mg/dl a 10.1 mg/dl con promedio de 6.8 mg/dl, y -- las cifras de bilirrubina directa postoperatoria osciló - entre 8.3 mg/dl y 13.0 mg/dl con promedio de 10.7 mg/dl.

GRUPO V

T A B L A IX

Edad	Sexo	Edad de presentación de: Ictericia Coluria Acolia (días)			B.D. (ingreso) mg/dl	Se operó	B.D. (PO) mg/dl	Colangitis No.	Tiempo de presentación	Evolución	
37	5/12	M	15	15	15	5.6	NO	-	-	-	Falleció por cirrosis postnecrótica y sangrado Bd.
38	5/12	M	1	1	1	6.9	SI	-	-	-	Falleció por cirrosis hepática y sangrado 5 m.-PO
39	5/12	F	7	7	30	10.1	BIOPSIA	-	-	-	ENV
40	5/12	F	25	55	55	8.2	SI	10.3	-	-	ENV
41	5/12	F	30	1	1	10.1	BIOPSIA	-	-	-	ENV
42	5/12	F	1	1	1	9.2	SI	11.5	-	-	Falleció por insuficiencia hepática y hemorragia pulmonar 14d. PO
43	5/12 12d.	F	1	1	1	0.1	SI	13.0	-	-	ENV
44	5/12	F	1	1	30	4.9	BIOPSIA	8.3	-	-	Falleció por septicemia y hemorragia pulmonar a los 13d.

GRUPO V

T A B L A X

	Colestasis	Proliferación de conductos	Colangitis	Inflamación	Linfocitos	Fibrosis	Células Gigantes	Cuerpos Acidófi- los	Trnasformación acinar
37	++	++	+	+	+	+++	+ Z I	0	++
38	+++	+++	+	+	+	+++	0	0	++
39	+++	+++	+	++	+	+++	0	0	++
40	++	++	++	++	+	++	+ Z I	+	++
41	+++	+++	++	++	+	+++	++ Z II	+	++
42	++	+++	+	+	+	++	0	0	+
43	+	++	+	+	+	+	0	0	++
44	+	++	+	+	+	+	0	0	++

Cuatro de los pacientes fallecieron, dos por cirrosis hepática, uno por insuficiencia hepática y otro por septicemia.

Los hallazgos histopatológicos observados incluyeron: - colestasis leve en un paciente, moderada en dos y acentuada en tres; proliferación de conductos moderada en tres pacientes y acentuada en cinco; colanfitis leve en seis pacientes y moderada en dos; inflamación leve en cinco pacientes y moderada en tres; presencia de linfocitos leve en todos los casos; fibrosis leve en un paciente, moderada en dos y acentuada en cinco; presencia de células gigantes leve en dos pacientes, y acentuada en dos; cuerpos acidófilos leve sólo en dos pacientes; transformación acinar leve en dos pacientes; transformación acinar leve en dos pacientes, moderada en seis.

El grupo VI, tablas XI y XII, estuvo constituido sólo por dos pacientes, cuyas edades fueron de seis y nueve meses respectivamente y de diferente sexo.

La edad de inicio de la sintomatología fué:

Ictericia - 1 a 30 días promedio 15 días

Coluria - 1 a 30 días promedio 15 días

Acolia - desde el 1er. día de vida.

Las cifras de bilirrubina directa al ingreso variaron entre 10.1 mg/dl y 14.1 mg/dl con promedio de 12.1 mg/dl.

GRUPO VI

T A B L A XI

Edad	Sexo	Edad de presentación de: Ictericia Coluria Acolia (días)			B.D. (ingreso) mg/dl	Se operó	B.D. (PO) mg/dl	Colangitis No.	Tiempo de presentación	Evolución	
45	6/12	M	30	30	1	14.	SI	12.7	-	-	Falleció por insuficiencia hepática y septicemia al mes.
46	9/12	F	1	1	1	10.1	BIOPSIA	11.6	-	-	Falleció por cirrosis e insuficiencia hepática a los 3 meses.

GRUPO VI

T A B L A XII

	Colestasis	Proliferación de conductos	Colangitis	Inflamación	Linfocitos	Fibrosis	Células Gigantes	Cuerpos Acidófi- los	Transformación
45	++	+++	+	+	+	++	0	0	+
46	++	++	+	+	+	++	●	0	+++

Sólo un paciente se operó observándose en el postoperatorio una disminución de la cifra de bilirrubina directa de 1.5 mg/dl. Ambos pacientes fallecieron por insuficiencia hepática.

Los hallazgos histopatológicos observados incluyeron: colestasis moderada en los dos pacientes, proliferación de conductos moderada en un paciente y acentuada en uno; colangitis leve en los dos pacientes, así como la inflamación y la presencia de linfocitos; fibrosis moderada en los dos pacientes; transformación acinar leve en un paciente y acentuada en uno.

4. D I S C U S I O N

En el grupo I en el cual se encuentran los niños con las edades menores y que supuestamente representan al grupo ideal para su tratamiento, estuvo representado sólo por cinco pacientes, lo que equivale al 10% de todos los niños estudiados en esta serie; esto habla por una parte de lo difícil que es que los niños con atresia de vías biliares extrahepática se puedan diagnosticar a tiempo y pueda ofrecérseles un tratamiento oportuno. De estos cinco niños, dos se perdieron del estudio, uno en el postoperatorio in-

mediato y otro seis meses despues cuando cursaba con una -
desnutrición de II grado. Un paciente falleció después de
la cirugía y el último estaba vivo cuatro meses después, -
pero con signos de cirrosis e hipertensión porta. Tanto -
en el paciente que falleció como en el que presentó signos
de cirrosis el estudio histopatológico mostró un daño bi---
liar extenso con fibrosis marcada y daño hepatocelular a--
centuado. Los otros tres casos que sobrevivieron aparente
mente más tiempo, la imagen histológica era más benigna.

El grupo II fué el grupo más numeroso, eso quiere de--
cir que la mayoría de los pacientes se diagnosticaron des-
pués de las ocho semanas de vida, y aunque se operaron en-
la mayoría de los casos alrededor de la décima semana de -
vida, la mortalidad fué muy alta, fallecieron 8 pacientes
de 18, la sobrevida varió de tres días a un año diez meses
en este grupo de pacientes; cuatro pacientes se perdieron -
del estudio por diversas causas, como alta voluntaria o --
fueron derivados a otros hospitales. El resto de los pa-
cientes del grupo II presentaban además múltiples complica-
ciones, la más importante de ellas, colangitis en nueve -
casos, cinco con hipertensión portal y signos de cirrosis.
La imagen histopatológica correlacionó bien en cuento al -
grado de fibrosis, la actividad de la inflamación y la co-
lestasis con respecto a las complicaciones de hipertensión.

portal y descensos. En este grupo encontramos el único caso de nuestra serie asociado a síndrome de poliesplenia, así como un caso asociado a atresia de esófago. Esta es una muy baja asociación de AVBE con otras malformaciones congénitas cuando se compara nuestra revisión con otras series en las cuales se reportan hasta un 30% de malformaciones congénitas asociadas (24-30). Además indirectamente esta baja asociación con otras malformaciones, apoya el concepto de que la atresia de vías biliares extrahepática es una enfermedad adquirida y no una malformación congénita. Del material -- Departamento de Patología, la frecuencia de malformaciones congénitas es alrededor del 15%, por lo cual, la asociación de AVBE con otras malformaciones es menor a lo esperado en la población general que se maneja en este Departamento.

La mayoría de los niños, 23 de 46, estaban por edades superiores a las 12 semanas de vida, etapa en la cual el -- tratamiento quirúrgico tiene muy poco que ofrecer.

En el grupo III la mayoría de los niños fallecieron de 2 a 5 meses después del tratamiento, además mostraron complicaciones esperadas tales como la colangitis, hipertensión portal e insuficiencia hepática. El daño hepático varió de leve a marcada y ese daño fué más evidente en todos los niños que fallecieron y en lo que desarrollaron hipertensión portal. Solamente un paciente ha sobrevivido cinco

meses después y el resto falleció o se perdió en condiciones graves la última vez que se les vió.

En el grupo IV, tres de cuatro pacientes fallecieron, - uno se perdió del estudio; en todos el daño hepático era flo_urido con gran actividad biliar y daño del parénquima hepático y fibrosis moderada. Estos hallazgos histológicos, no co_rrelacionan bien con la edad y con la evolución; básicamente la fibrosis, la colangitis y la inflamación eran leve a mode_rada, cuando por edad, esperaríamos encontrar mayor fibrosis y por otra parte, ante esta imagen de menor fibrosis e infla_mación esperaríamos un mejor pronóstico.

En el grupo V cuatro pacientes se perdieron y cuatro fallecieron con insuficiencia hepática, en este grupo sí se en_contró una clara correlación entre el daño hepático, grado - de fibrosis y evolución.

El grupo VI representado por niños de 6 meses o más de - edad, estuvo constituido únicamente por dos pacientes, ambos fallecieron por insuficiencia hepática, en este grupo el gra_do de lesión anatómica sí correlaciona con el pronóstico aun_que el grupo es muy pequeño.

Al analizar los resultados en forma genérica podemos ob_servar que el inicio de la acolia como manifestación clínica cardinal de atresia de vías biliares no es un signo tan cong_u

tante y fácil de evaluar como se ha venido sugiriendo en la literatura (70, sin embargo hay que considerar que el estrato socioeconómico del cual provienen la mayoría de nuestros pacientes es tal, que no permite confiar en la información-recogida a través de la madre u otros familiares. El hecho de que aparezca tardíamente en nuestros pacientes debe de hacernos considerar que no hay que esperar a que aparezca para hacer el diagnóstico de AVBE y por otra parte su aparición sigue siendo un dato extraordinariamente valiosos para integrar el diagnóstico.

La edad en la cual se presentan la mayoría de estos pacientes además de sus condiciones, distan mucho de ser las ideales para poder ofrecerles un tratamiento oportuno. La sobrevivida aparentemente tan pobre observada en esta revisión se debe a este retraso en la cirugía y al mal seguimiento que se tiene de los pacientes. Hay que consignar -- sin embargo que este mal seguimiento obedece a la situación sociocultural de los familiares básicamente. En nuestra -- serie hubo un predominio del sexo femenino con una relación de 1.70/1, mujeres/hombres, este predominio del sexo femenino con una relación de 1.70/1, mujeres/hombres, este predominio del sexo femenino se ha encontrado en la mayoría de -- las series reportadas en la literatura (19,20)

El estudio histopatológico tuvo en términos generales una buena correlación cuando se compara el grado de lesión hepática, el daño biliar y la fibrosis con el pronóstico. -- Sólo en el grupo I y en el grupo IV esta correlación no -- fue consistente, sin embargo hay que señalar que ambos gru-- pos estuvieron constituidos por un grupo reducido de pa--- cientes. Por otra parte el estudio histopatológico falló-- en revelar cualquier agente etiológico implicado en la gé-- nesis de estas alteraciones. Otra diferencia de nuestras-- observaciones con lo reportado en la literatura, lo consti-- tuye el hecho de que la proliferación de conductos fué más prominente en edades más tempranas. A pesar de que se es-- tudiaron los conductos biliares extrahepáticos y el teji-- do del porta hepatis los resultados no fueron analizados-- debido a que no en todos los pacientes disponían de mate-- rial de estas estructuras. Los patrones histológicos va-- rían no sólo en el tiempo en el cual se toma la biopsia - hepática sino además dentro de un mismo estadio existen - variaciones de paciente a paciente, sin embargo en térmi-- nos generales, la imagen histológica, sí permite estable-- cer una adecuada correlación con la evolución y puede ser útil para establecer el pronóstico en forma individual pa-- ra cada paciente. La patogénesis de la atresia de vías - biliares extrahepática en nuestra revisión puede ser esta--

blecida indirectamente. Los hallazgos encontrados sugieren fuertemente que cualquiera que sea la causa, existe una respuesta celular dirigida a destruir las células epiteliales de los conductos biliares: este daño se inicia probablemente a nivel del epitelio biliar de los conductos extrahepáticos lo que ocasiona enfacelación del mismo, taponamiento -- por detritus celulares y fibrosis. En el parénquima hepático la evidencia de este daño se manifiesta por la presencia de células inflamatorias en el interior de los conductos -- con cambios degenerativos y regenerativos de las células biliares. La respuesta inflamatoria a nivel de los conductos contiene una mezcla de elementos entre los cuales destacan linfocitos, células plasmáticas e inmunoblastos; la presencia de estas células del aparato inmune sugiere una participación de dicho aparato en la patología de esta entidad (39, 40). Los mecanismos inmunes implicados hasta ahora en la atresia de vías biliares no están bien establecidos, sin embargo la evidencia morfológica ha sugerido que se trate de una forma de reacción del tejido de rechazo de injerto contra huésped (39)

Finalmente el resto de la imagen histológica encontrada en estos pacientes se explica en función de la obstrucción parcial o completa del flujo biliar lo que ocasiona -- una proliferación de conductos como un intento de drenar la

la bilis, destrucción biliar del parénquima hepático periportal, inflamación, fibrosis y, como evento terminal una cirrosis micronodular biliar.

De nuestra revisión podemos concluir que el estudio histopatológico del tejido hepático en los pacientes con AVBE, es sumamente útil no solamente para elaborar el diagnóstico sino para establecer el pronóstico. Sin embargo son necesarios mas estudios con técnicas y enfoques novedosos que permitan estudiar la respuesta inmune sistémica y local, citomofometría, microscopía electrónica, histoquímica bioquímica, serología y epidemiología, de esta entidad para tratar de elucidar las causas, mecanismo de daño y eventualmente poder ofrcer una terapéutica racional y orientada a -- nuestros pacientes que sufren de atresia de vías biliares.

6. B I B L I O G R A F I A

- 1; Balistreri WF, Schibert WK; Liver disease in infancy and childhood. En: Schiff L, Schiff ER, eds.: Diseases of the liver. Lippincott, Philadelphia, 5a. -- Edición, 1982:36-1265
2. Suchy FJ, Balistreri WF: Maturation of bile acid -- conjugation in hepatocytes from fetal and suckling -- rats. Gastroenterology 1980; 78:1324.
3. Thales MM, et al: Stimulation of bilirubin formation in liver of newborn rats by fasting and glucagon. -- Gastroenterology 1977; 72:312
4. Javitt NB: Cholestasis in infancy. Gastroenterology 1976; 80:1172.
5. Felsher BF, et al: Hepatic bilirubin glucuronidation in neonates with un conjugated hyperbilirubinemia -- and congenital gastrointestinal obstruction. J Lab -- Clin Med 1974; 83:90.
6. Heathcote J, et al: Intrahepatic Cholestasis in Childhood. N Engl J Med 1976; 285:801
7. Brodersen R: Bilirubin transport in the newborn infant, reviewed with relation to kernicterus. J Pediatrics 1980;96:349.
8. Buchn P: Pathogenesis of neonatal hyperbilirubinemia after induction of labour with oxytocin. Ber Med J 1979;2:1255
9. Cashore WJ, et al; Behrman, RE: Clinical application of neonatal bilirubin-binding determinations: Current status. J. Pediatr 1978; 93:827.
10. Chowdhury JR, et al: Hepatic conversion of bilirubin monoglucuronide to diglucuronide in uridine diphosphate-glucuronyl transferase-deficient man and rat by bilirubin glucuronoside glucuronosyl transferase. J Clin Invest 1978;62:191.
11. Andres JM et al; liver disease in infants. Part I: -- Developmental hepatology and mechanisms of liver -- dysfunction. J Pediatr 1977; 90:686

12. Bakken AF: Bilirubin excretion in the newborn human - infants. I. Unconjugated bilirubin as a possible trigger for bilirubin conjugation. *Acta Paediatr Scand* 1979;59:148
13. Berk PD et al: Inborn errors of bilirubin metabolism. *Med Clin north Am* 1975; 59:803
14. Hays DM, Snyder WH: Lifespan in untreated biliary atresia. *Surgery* 1963;54:373-5.
15. Mowat AP, Psacharopoulos Ht, William R: Extrahepatic-biliary atresia versus neonatal hepatitis. Review of 137 prospectively investigated infants. *Arch Dis Child* 1976;51:763-70
16. Shim KT Shiraki K (ed): Cholestasis in infancy. Tokyo :University of Tokyo Press 1980;5-10
17. Silverman A, Roy CC Cozzetto FJ: *Pediatric Clinical - Gastroenterology*. St Louis: Mosby 1971:293.
18. Psacharopoulos HT, Howard ER, Portmann B, et al: Extra hepatic biliary atresia: preoperative assessment and surgical results in 47 consecutive cases. *Arch Dis -- Child* 1980;55:851-6
19. Shim WKT, Kasai M, Spence M: Racial influence on the incidence of biliary atresia in Bill AH, Kasai M (eds) *Progress in Pediatric Surgery*, Baltimore, University-Park Press, 1974: vol. VI:53-62.
20. Landing B: Considerations on the pathogenesis of neonatal hepatitis, biliary atresia and choledochal cyst - The concept of infantile obstructive cholangiopathy in Bill AH, Kasai M (eds): *Progress in Pediatric Surgery*. Baltimore, University Park Press, 1974: Vol. VI.
21. Alpert LI, Strauss L, Hirschhorn K: Neonatal hepatitis and biliary atresia associated with trisomy 17-18 syndrome. *N Engl J M* 1969; 280: 16-20
22. Kaus AN: Familial extrahepatic biliary atresia. *J - Pediat* 1964; 65:933
23. Nevin NC, Bell M, Frazer JL, et al: Congenital extrahepatic biliary atresia in two brothers. *J Med Genet* 1969;6:379

24. Chandra R: Biliary atresia and other structural anomalies in the congenital polysplenia syndrome, *J. Pediatr* 1974;85:649.
25. Rodin A, Sloan J, Nghiem Q: Polysplenia with severe - congenital heart disease and Howell-Jolly bodies. *Am J Clin Pathol* 1972; 58:127
26. Maksem JA: Polysplenia syndrome and aplenic hypoplasia associated with extrahepatic biliary atresia. *Arch PATHOL Lab Med* 1980; 104:212-14
27. Teichberg S, Markowitz J, Silverberg M, et al: Abnormal cilia in a child with the polysplenia syndrome -- and extrahepatic biliary atresia. *J. Pediatr* 1982;100 :399-401
28. Kocochis S, Cottrill C, O'Connor W, et al: Congenital heart disease, butterfly vertebrae, and extrahepatic-biliary atresia: a variant of arteriohepatic dysplasia?. *J pediatr* 1981;99:436-38
29. Myano T, Suruga K, Suda K: Abnormal Choledocho-pancreatic ductal junction related to the etiology of - infantile obstructive jaundice diseases. *J Pediatr -- Surg* 1979; 14: 16-26.
30. Pickett L, Briggs H: Biliary obstruction secondary to hepatic vascular ligation in fetal sheep, *J Pediatr - Surg* 1969; 4:95.
31. Spitz L: Ligation of the common bile duct in the fetal lamb: an experimental model for the study of biliary atresia. *Pediatr Res* 1980; 14:740-48.
32. Vacanti JP, Folkman J: Bile duct enlargement by infusion of L-proline: potential significance in biliary - atresia. *J Pediatr Surg* 1979; 14:814-18.
33. Jenner REE, Howard ER: Unsaturated monohydroxy bile -- acids as a cause of idiopathic obstructive cholangiopathy. *Lancet* 1975; 1:1073-74.
34. Balesteri W, Tabor E, Drucker J, et al: Serologic markers of hepatitis A (HAV) and B (HBV) in biliary atresia (BA) and neonatal hepatitis (Abstr.) *Ped Res* 1978; 12:429.

35. Starzl T, Putnam C, Hansbrough J, et al: Biliary complications after liver transplantation: with special reference to the biliary cast syndrome and techniques of secondary duct repair. *Surgery* 1977; 81:212.
36. Strauss L, Bernstein J: Neonatal hepatitis in congenital rubella. A histopathologic study. *Arch Pathol* -- 1968; 86:317.
37. Rosenberg D, Morecki R, Lollini L, et al: Extrahepatic biliary atresia in a Rhesus monkey (macaca mulatta). - *Hepatology* 1983; 3:577-80.
38. Gourevitch A: Duodenal atresia in the newborn. *Ann R Coll Surg Engl* 1971; 48: 141-58.
39. Chandra RS, Altman RP: Ductal remnants in extrahepatic biliary atresia. A histopathologic study with clinical correlation. *J Pediatr* 1978; 93: 196.
40. Hadcouel M, Hugon RN, Odievre M: Immunoglobulin deposits in the biliary remnants of extrahepatic biliary atresia: a study by immunoperoxidase staining in 128 infants. *Histopathology* 1981;5:217-21
41. Witzleben cl: Etiology(ies) of infantile obstructive-cholangiopathy. *J Pediatr* 1976; 88:909.
42. Thomson J: On congenital obliteration of the bile ducts. *Edinburgh med J* 1891; 37:523-31
43. Thomson J: On congenital obliteration of the bile ducts. *Edinburgh Med J* 1892;37:604-16
44. Thomson J: On congenital obliteration of the bile ducts. *Edinburgh Med J* 1892; 37:724-37
45. Holmes JB: Congenital obliteration of the bile ducts: Diagnosis and suggestions for treatment. *Am J Dis Child* 1916; 11:405-31
46. Ladd WE: Congenital atresia and stenosis of the bile-duct. *JAMA* 1928; 91:1082-84.
47. Ladd WE: Congenital obstruction of bile ducts. *Ann Surg* 1935; 102: 742-51
48. Bill AH: Biliary. *World J Surg* 1978 ; 2° 557-59

49. Longmire WP, Sandford MC: Intrahepatic Chonlagiojejunostomy for biliary obstruction. *Surgery* 1948; 24: 264-76.
50. Sterling JA, Lowenburg H: Increased longevity in congenital biliary atresia. *Ann Ny Acad Sci* 1963;111:483-503.
51. Shimura H, Nakumura Y, Sakai M: Indication of surgical treatment for biliary atresia. *Shujitsu* 1963; 17: 872-87
52. Fonklsrud EW, Kitagawa S, Longmire WP: Hepatic lymphatic drainage to the jejunum for congenital biliary atresia. *AM J Surg* 1966; 112: 188-94
54. Kasai M, Ohi R, Chiba T: Intrahepatic bile ducts in biliary atresia. In Kasai M, Shiraki K (ed): *Cholestasis in infancy*. Tokyo: University of Tokyo Press 1980; 181-88
55. Ohi R, Okamoto A, Kasai M: Morphologic studies of extrahepatic bile ducts in biliary atresia. In Kasai M, Shiraki K (ed): *Cholestasis in infancy*. Tokyo: University of Tokyo Press 1980: 157-66
56. Gautier M, Jehan P, Odievre M: Histologic study of biliary fibrous remnants in 48 cases of extrahepatic biliary atresia: Correlation with post operative bile flow restoration. *J Pediatr* 1976; 89:704
57. Witzleben CL, Buck BE, Schnauffer L, et al: Studies on the pathogenesis of biliary atresia. *Lab Invest* 1978; 38:525
58. Citzleben CL, Schnauffer L, Brosko L: Studies and speculations on the pathogenesis of extrahepatic biliary atresia, *Proceedings of the International Workshop on Neonatal Hepatitis and Biliary Atresia*, March, 1977, Fogarty International Center (In Press).
59. Hollander M, Schaffner F: Electron microscopic studies in biliary atresia. I. Bile ductular proliferation. *Am J Dis Child* 1968; 116: 47
60. Landing F, Wells T, Redd G, et al: Diseases of the bile ducts in children in Gall E, Mostofi F, (eds): *The Liver* 1973; Baltimore, Williams and Wilkins: 480-509

61. Brough A, Bernstein J: Conjugated hyperbilirubinemia in early infancy, a reassessment of liver biopsy. -- Hum Pathol 1974; 5:507.
62. Brough A, Bernstein J: Liver biopsy in the diagnosis of infantile obstructive jaundice. Pediatrics 1969; - 43:519.
63. Sharp HL, Krivit W, Lowman JT: The diagnosis of complete extrahepatic obstruction by Rose Bengal ^{131}I . J. Pediatr 1969; 70:46-53
64. Ronai PM, Baker RJ, Bellen JC et al: Technetium $^{99\text{m}}$ -pyridoxylidene glutamate: a new hepatobiliary radio pharmaceutical. 11 Clinical aspects. J Nucl Med --- 1975; 16: 728-37
65. Jenner RE, Howard ET, Clarke MB et al: Hepatobiliary imaging: the use of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -pyridoxylidene glutamate scanning in jaundiced adults and infants. Br. J. Radiol 1978; 51: 862-6
66. Majd M, Reba RC, Altman RP: Hepatobiliary scintigraphy with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PIPIDA in the evaluation of neonatal jaundice. Pediatric 1981;67:140-5
67. Collier BD, Treves S., Davis M. et al: Simultaneous $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -P-Butyl-IDA and ^{131}I -Rose Bengal scintigraphy in neonatal jaundice. J. Nucl Med 1980; 134:719-22
68. Howard ER, Nunnerley HB: Percutaneous cholangiography in prolonged jaundice of childhood. J R Soc Med 1979; 72: 405 502.
69. Hashimoto T, Yura J: Percutaneous transhepatic cholangiography (PTC) in biliary atresia with special referente to the structure of the intrahepatic bile ducts. J Pediatr Surg 1981;16:22-5
70. Leape LL, Rameonofsky ML: Laparoscopy in infants -- and children J Pediatr Surg 1977; 12: 929-37
71. Henriksen NT, Drablos PA, Aagenaes O: Cholestatic - jaundice in infancy. The importance of familial -- and genetic factors in aetiology and prognosis. - ArchDis Child 1981; 56:622-27
72. Altman R, Chandra R, Lilly J: Ongoing cirrhosis after successful porticoenterostomy in infants with biliary atresia. J. Pediatr Surg 1975; 10:685

73. Rogers C, Isenberg J. Leonard A, et al: Ascending Cholangitis diagnosed by percutaneous aspiration J Pediatr 1976; 88:83