

11237

24
121



Universidad Nacional Autónoma de México

Hospital Infantil de México
"Federico Gómez"

**RESPUESTA INMUNOLOGICA EN LA
ATRESIA DE VIAS BILIARES
EXTRAHEPATICAS**

Tesis de Postgrado

para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

P r e s e n t a :

Dr. Víctor Hugo Portillo Araujo

Director de Tesis: Dr. Pedro Valencia Mayoral



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1989



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.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
OBJETIVO	5
MATERIAL Y METODOS	5
RESULTADOS	6
DISCUSION	7
BIBLIOGRAFIA	18

INTRODUCCION

La atresia de vías biliares extrahepáticas (AVBEH), se define como la ausencia total o parcial de la permeabilidad de los conductos biliares entre el hilio hepático y el duodeno (1,2). La vía biliar extrahepática normal está total o parcialmente reemplazada por un residuo fibroso que ha perdido la luz y el epitelio (1,2). La atresia completa de todas las estructuras biliares extrahepáticas es la alteración que se encuentra con mayor frecuencia. En 20% de los casos de AVBEH la vesícula biliar y el conducto quístico están presentes y permeables, pero sin conexión con las vías biliares extrahepáticas (1,2,3). Prácticamente siempre existe cirrosis biliar precoz así como hipertensión portal más o menos grave (3,4). Esporádicamente se pueden observar otras malformaciones, aunque solo el síndrome de polisplenia ha sido asociado con mayor frecuencia a la AVBEH (1,5).

La frecuencia de la AVBEH se estima entre 1:8 000 a 13 000 nacimientos; es cuatro a siete veces más común en las poblaciones del Pacífico y del océano Índico (2) y es más común en niñas con una relación de 1:1.27 (3,5).

Histológicamente los signos que están a favor de obstrucción extrahepática son: fibrosis portal y periportal, proliferación de conductillos o colangiolas, trombos biliares, edema de los espacios porta, colangitis y pericolangitis; se puede observar células gigantes multinucleadas, aunque es un hallazgo inespecífico presente en colestasis de origen intra o extrahepático (1,2,3).

La etiología de la AVBEH es desconocida, se le ha agrupado como colangiopatía inflamatoria o esclerosante, se le ha considerado una malformación, una enfermedad adquirida, una entidad aislada y clasificado de diversas formas lo que revela la dificultad para explicar esta entidad.

El examen microscópico del sistema biliar extrahepático revela lesión inflamatoria, progresiva y destructiva del segmento ocluido. Esos cambios sugieren una evolución de lesiones de necrosis aguda a obliteración de la luz y fibrosis; por ello se han descartado otras hipótesis tales como la que revela que la ausencia de luz refleja un defecto en la canalización del tracto biliar durante el desarrollo embriológico, además de que los recién nacidos con esta enfermedad generalmente tienen evacuaciones coloreadas con bilis los primeros días o semanas de vida, lo que indica que los conductos biliares funcionan en la etapa perinatal. Basandonos en esas observaciones el tiempo exacto del inicio del daño biliar no puede ser establecido con precisión, sin embargo el proceso probablemente se inicia prenatalmente (1,2,4).

En los remanentes de los conductos biliares extrahepáticos tomados de 128 niños durante la cirugía correctiva de AVBEH se encontraron depósitos de inmunoglobulinas en 44; de estos se identificó IgM en 25 de los casos e IgM e IgG en 19; los depósitos se observaron solo en la membrana basal de las estructuras glandulares. Estos hallazgos apoyan que la AVBEH sea una enfermedad adquirida y progresiva (6). Otros factores etiológicos propuestos hasta ahora incluyen: daño de los conductos por disminución del flujo sanguíneo,

ácidos biliares anormales, anomalías de la unión pancreaticobiliar y lesión por reflujo e infección. Experimentalmente se han desvascularizado los conductos biliares y administrado ácidos biliares a animales recién nacidos o a sus madres en el embarazo en etapa -- tardía; sin embargo estos experimentos no han reproducido la enfermedad. Los agentes infecciosos podrían explicar el curso clínico y las anomalías morfológicas, aunque no se ha encontrado en todos los casos a un agente responsable. Se ha sugerido una relación causal entre Reovirus tipo 3 y atresia biliar (1.4).

Por otra parte el hígado es un órgano inmune vital sobre todo en estadios tempranos del desarrollo fetal. Se sabe que es donde se desarrollan las células madres y precursoras de linfocitos. Posteriormente el hígado tiene dos funciones inmunológicas fundamentales: síntesis de reactantes de fase aguda para la inflamación y su sistema mononuclear fagocítico actúa como segunda línea de defensa -- contra partículas absorbidas y material extraño soluble (4.7).

Las células de Kupffer son fagocitos mononucleares muy activos -- los cuales secuestran y degradan antígenos que se absorben en el -- tracto gastrointestinal. Su función es estimulada por bacterias y -- deprimida por diversos factores como la desnutrición (7). El daño -- hepático podría también resultar en mal funcionamiento del sistema inmune; por ejemplo la depuración de bacterias y toxinas solubles -- que es una función hepática; en pacientes con daño hepático esta -- función estaría deteriorada, lo que se manifiesta clínicamente como bacteremia, endotoxemia, ascitis infectada (1.7). Además el higa-

do influye en el desarrollo de tolerancia a antígenos absorbidos del tracto gastrointestinal; las enfermedades hepáticas podrían alterar la sensibilidad del sistema inmune. Macromoléculas tales como endotoxinas inadecuadamente procesadas podrían tener propiedades --adyuvantes o mitogénicas significativas.

Este órgano es también el principal sitio para la síntesis de - proteínas inmunorreguladoras; hay incremento de reactantes de fase aguda en una variedad de estados inflamatorios; el papel de alfa 1 antitripsina, transferrina, complemento y proteína C reactiva sintetizada en el hígado, en la defensa del huésped no son completa--mente entendidas, pero esas funciones también podrían estar alteradas en pacientes con enfermedad hepática (7).

Dado la amplitud de conocimientos tan disímiles que sobre la - AVBEH existen y la falta de sistematización de ellos creímos conveniente revisar la literatura.

OBJETIVO

El propósito del presente trabajo es el de revisar el estado actual del conocimiento que sobre los aspectos inmunológicos en la AVBEH se encuentra en la literatura a nuestro alcance.

MATERIAL Y METODOS

Se revisó la literatura sobre aspectos inmunológicos de AVBEH de la siguiente forma:

Las fuentes consultadas fueron el Index Medicus, y a través de los bancos de datos Medlars y Medline accesibles por medio del Centro Nacional de Información y Documentación en Salud (CENIDS).

Se escogieron artículos en Inglés de enero de 1986 a febrero de 1989 sobre trabajos experimentales y clínicos en humanos y en animales de experimentación.

Se seleccionaron aquellos que específicamente trataron sobre el papel de los diversos aspectos inmunológicos en AVBEH y que tuvieron implicaciones patogénicas, señalaron mecanismos inmunológicos en relación con AVBEH o correlacionaron hallazgos inmunológicos con la enfermedad.

Cuando no se pudo adquirir el artículo completo en las bibliotecas del país, se procedió a extraer el resumen del banco de datos a través de la computadora del CENIDS.

Posteriormente los artículos se analizaron, se clasificaron y se hizo un resumen de cada uno de ellos.

RESULTADOS

Se encontraron 43 artículos de los cuales se descartaron 26 -- por no cumplir los requisitos establecidos.

Obtuvimos 17 artículos de los cuales seis fueron hechos en animales de experimentación (7,9,12,13,14,21); 11 se efectuaron en humanos (8,9,10,11,15,16,17,18,19,22,23), uno fue de correlación de los hallazgos en animales de experimentación y humanos (9), y uno fue de revisión. (20). (Cuadro 11).

DISCUSION

El análisis de los artículos seleccionados nos permite apreciar que existen cinco grandes rubros en los que se pueden agrupar los diferentes fenómenos inmunológicos relacionados con la AVBEH -- (Cuadro III).

ALTERACIONES DE IgA (7,8,9,10):

La IgA es la inmunoglobulina predominante en la bilis; juega un papel en la defensa contra la infección, no solo del sistema hepato-- biliar sino también del tubo digestivo en general. La IgA secre-- toria está formada por dos moléculas de IgA unidas por el péptido J y un glicopéptido que es el componente secretorio. En el sistema -- hepatobiliar en humanos el componente secretorio es sintetizado en las células biliares intra y extrahepáticas, la elevación del com-- ponente secretorio podría ser un marcador útil de obstrucción bi-- liar. En las enfermedades que cursan con obstrucción biliar la ele-- vación de IgA secretora se debe probablemente a reflujo de esta o -- de un componente secretorio a la circulación. Se piensa que hay --- principalmente tres rutas las que participan en la regurgitación de componentes biliares y en la elevación de sus niveles séricos: --- transporte transhepático a través de la comunicación de los canali-- culos biliares con el espacio de Disse y a través de los conductos biliares; sin embargo esta ruta no está totalmente entendida. La -- IgA se polimeriza en las células mucosas en preparación para su u-- nión con el componente secretorio, así la inmunoglobulina es trans-- portada a la superficie del epitelio, sin embargo algunas IgA poli-- méricas entran a la circulación. Esta es normalmente depurada por -

el transporte hepatobiliar; este sistema ha sido bien documentado en humanos y en ratas. La IgA polimérica circulante se une a los componentes secretorios en los conductos biliares y la resultante drena al tracto biliar. Cuando hay enfermedad hepática este transporte está dañado y como consecuencia se produce aumento de los niveles séricos de IgA polimérica y también de IgA secretoria. Estas inmunoglobulinas circulantes pueden depositarse en el glomérulo renal y en otros tejidos.

En un estudio de autopsias de 24 pacientes con AVBEH la edad varió de 5 semanas a 5 años; a algunos se les había efectuado Kasai o trasplante hepático, se efectuó estudio inmunohistológico, se encontró depósitos de IgA aumentados en los conductos biliares y en logcanalicuios intrahepáticos. Por otra parte en ratones a los que se les ligaron los conductos biliares extrahepáticos se observaron niveles elevados de IgA secretoria al igual que en pacientes con AVBEH o con otro tipo de obstrucción del tracto biliar. Estos estudios señalan la ocurrencia de hallazgos inmunopatológicos en AVBEH y apoya la existencia de un mecanismo transportador hepatobiliar - inunosecretor aún en edades tempranas. La asociación de IgA aumentada y AVBEH es evidente ya que en estos estudios ninguno de los controles mostró elevación de IgA.

En un análisis postmortem inmunohistoquímico y clinicopatológico de alteraciones glomerulares de 20 pacientes con ictericia obstructiva se encontró que tuvieron inmunofluorescencia glomerular positiva para IgA, excepto un caso en el que había depósitos electrodenosos en la región mesangial. Estos hallazgos sugieren que los depo-

sitios de IgA glomerular se desarrollan en algunos pacientes con -- ictericia obstructiva presumiblemente debido a transferencia pasiva de complejos inmunes circulantes.

Estos hallazgos experimentales y clínicos sugieren que el sistema hepatobiliar participa en la depuración de la IgA polimérica o de complejos inmunes. Sin embargo el papel que desempeña la IgA en la patogénesis de la AVBEH no está aún entendido. Es probable que -- además de ser un marcador útil en el diagnóstico y seguimiento de -- estos pacientes, el aumento local y sistémico de IgA podría indicar la presencia de un agente infeccioso que desencadena esta elevación. Pero existen estudios que relatan estos mismos hallazgos en pacientes con enfermedad hepática por alcohol y en cirrosis de diversa -- etiología (17). Por lo que probablemente la elevación de IgA sea un epifenómeno común a varias enfermedades.

DISMINUCION DE LA FUNCION DE LOS LEUCOCITOS (11,12):

Otro de los campos de investigación que ha ocupado el trabajo de diversos grupos es el de la función leucocitaria. Existe evidencia -- de que la actividad bactericida de los polimorfonucleares en pa--- cientes con AVBEH está disminuida; esto podría ser debido a dismi-- nución en la generación de superóxido. Se ha sugerido también que tal fenómeno podría ser causado por factores inhibitorios en el -- suero como componentes opsonizantes; inmunoglobulinas y comple-- mento. Hay informes que señalan que la bilirrubina y los ácidos -- biliares tienen efecto inhibitorio en la respuesta inmune, así como en los linfocitos. Se han medido bilirrubinas séricas y ácidos bi--

bilíares de pacientes con AVBEH buscando cual de ellas podría tener un efecto sobre el proceso dependiente de oxígeno de la eliminación bacteriana por los polimorfonucleares. Mediante la determinación de citólisis, generación de superóxido y actividad de mieloperxidasa utilizando leucocitos polimorfonucleares humanos normales. El estudio reveló que entre 15 ácidos biliares, la glicina o la taurina -- conjugadas con ácido quenodesoxicólico y ácido cólico estuvieron -- marcadamente elevados. Se demostró que la bilirrubina y los ácidos biliares en grandes cantidades en el suero de pacientes con AVBEH tenían un efecto citolítico. Además estas sustancias no inhiben la mieloperoxidasa excepto por los ácidos litocólicos conjugados. En niños con AVBEH el patrón de los ácidos biliares séricos difiere -- del patrón de los adultos. La concentración total de los ácidos -- glicólico, taurocólico, quenodesoxicólico, y tauroquenodesoxicólico ocupan el 90% o más. Además el ácido glicolítico 3-sulfato disódico y el ácido taurolitocólico sódico fueron detectados solo en el suero de pacientes con AVBEH.

Los resultados de este estudio sugieren que en pacientes con -- AVBEH probablemente la bilirrubina no conjugada más que los ácidos biliares podría ser uno de los factores que influyen en la supre-- sión de actividad bactericida de los polimorfonucleares por inhibición de la generación de superóxido. En un trabajo realizado en animales se estudió la respuesta blastogénica a mitógenos de células esplénicas y nódulos linfáticos de cuatro grupos de ratones de 1, 2, 3 a 5, 6 a 9 y 10 a 14 días después de ligar el conducto biliar común. La supresión en la respuesta mitogénica de los esplonocitos

a concavalina A y fitohemaglutinina se observó a los tres días de ligar el conducto. La respuesta permaneció suprimida durante el período de observación. Las células de los nódulos linfáticos manifestaron supresión de la respuesta a concavalina A y fitohemaglutinina después de 4 días de ictericia. No se observó alteración en la respuesta de los esplenocitos a lipopolisacáridos, pero no se observó correlación con el nivel de bilirrubina sérica. Como se ha visto, hay indudablemente disfunción en los leucocitos polimorfonucleares en AVBEH; esta disfunción se presenta básicamente por la disminución de la capacidad bactericida y esta a su vez por la deficiente generación de superóxido. Aunque algunos ácidos biliares parecen interferir con esta generación de superóxido, su papel causal no está claramente definido. Aunque algunos estudios atribuyen un papel determinante en la respuesta inmune alterada a la bilirrubina, otros autores no coinciden en este hallazgo. Es probable que la disfunción linfocitaria y de polimorfonucleares sea producto de varios factores cuya actuación se sobrepone en algunas ocasiones. Difícilmente un fenómeno aislado podría explicar las complejas relaciones que se establecen en el sistema inmune de pacientes con AVBEH.

INMUNIDAD CELULAR INESPECIFICA DISMINUIDA EN COLESTASIS EXPERIMENTAL:

En pacientes con colestasis extrahepática es común ver complicaciones infecciosas. Sin embargo poco se sabe acerca del efecto de la colestasis en el estado inmunológico del hospedero. Se ha demos-

trado disminución de la función de las células de Kupffer en el paciente con obstrucción de las vías biliares. Otros trabajos en animales de experimentación sugieren que la inmunidad inespecífica mediada por células está disminuida. La integridad de los mecanismos inmunes inespecíficos sistémicos y locales son esenciales en la defensa del hospedero contra la invasión de bacterias patógenas. La mayoría de tales infecciones en estos pacientes son debidas a bacterias entéricas o sus toxinas que producen colangitis ascendente, septicemia, endotoxemia y sepsis intraabdominal. Esto podría ser debido a alteraciones en los mecanismos de defensa inespecíficos del hospedero. Se ha investigado la habilidad de los leucocitos polimorfonucleares y los macrófagos alveolares para demostrar quimiotaxis, fagocitosis y liberación de superóxido después de ligar el conducto biliar en la rata, esto se hizo para determinar el efecto de la colestasis sobre los mecanismos inespecíficos de la inmunidad celular. Se evaluó la respuesta quimiotáctica a C5a y un tripéptido sintético (FMLP), la fagocitosis de *Staphylococcus aureus* marcado con C14 y la inducción de liberación de superóxido con zymozan, después de 21 días de haber ligado el conducto biliar. El nivel de bilirrubina sérica estuvo elevado, la actividad quimiotáctica no se alteró y la actividad fagocítica para *staphylococcus* marcado con C14 estuvo deprimida, disminuyó la actividad fagocítica de los macrófagos alveolares y hubo una buena liberación del superóxido de los polimorfonucleares, la liberación de superóxido de los macrófagos alveolares fue similar a el grupo control. La supresión de la fagocitosis implica una falla crítica de los mecanismos de

inmunidad celular inespecífica en el hospedero colestásico. La supresión de la actividad fagocítica normal de los polimorfonucleares y los macrófagos alveolares merecen investigación futura. Las bases sobre el efecto de la colestasis en la liberación de superóxido por parte de los polimorfonucleares y macrófagos alveolares permanece desconocido. Pero podría reflejar diferencias metabólicas inherentes entre las dos poblaciones celulares. Las alteraciones de la capacidad fagocítica y la liberación de superóxido de los polimorfonucleares y macrófagos alveolares asociados a disfunción hepática podría contribuir a una respuesta anormal de los mecanismos inmunológicos inespecíficos en el paciente con AVBEH.

ANTIGENO HLA-DR (14,15,16,17,18):

Los antígenos HLA-DR son necesarios para el reconocimiento de los antígenos, la presentación de ellos a los linfocitos, la activación de las células T y su diferenciación. El antígeno mayor de histocompatibilidad DR es un regulador valioso de la respuesta inmune. Su presencia en la superficie de las células permite presentar antígenos a los linfocitos T inmunocompetentes; estos linfocitos producen activación, diferenciación, capacidad destructiva o respuesta inmune reguladora.

El antígeno HLA-DR se expresa normalmente en los linfocitos B, células de la serie monocitogénica, una pequeña población de células T ayudadoras, epitelio tímico, endotelio vascular y epitelio lactante, keratinocitos, epitelio intestinal y células epiteliales tiroideas. Hay que recordar que en los espacios porta y los sinusoides hepáticos son los sitios principales en donde se lleva a ca-

bo la respuesta inflamatoria en las enfermedades biliares y hepato-celulares.

En un estudio de 113 biopsias hepáticas, 5 autopsias y 20 higa-- dos normales como control, se incubaron con un anticuerpo monoclo-- nal anti HLA-DR. En condiciones normales, no se detectó HLA-DR en el epitelio del conducto biliar, los hepatocitos ni en el endotelio de la vena porta; sin embargo las arteriolas, sinusoides y el endo-- telio de la vena central siempre expresaron al antígeno HLA-DR así como las células de Kupffer. Por otra parte el epitelio de los con-- ductos biliares expresó a este antígeno en tejido de pacientes con cirrosis biliar primaria, obstrucción de conductos y colestasis in-- ducida por drogas. Parece claro que el HLA-DR presente en el epite-- lio de los conductos biliares se observa en condiciones de obstruc-- ción crónica; esta presencia puede ser secundaria a fenómenos aso-- ciados con la inflamación. En otro estudio se observó HLA-DR en el epitelio de los conductos biliares en pacientes con colangitis es-- clerosante primaria, este estudio demostró que la expresión abe---- rante del HLA-DR ocurre en la colangitis esclerosante primaria en etapas tempranas del daño hepático y propone que esto podría ser un fenómeno secundario, ya que ocurre en enfermedades que ocasionan - colangitis por diferentes factores etiológicos. Se ha sugerido que la expresión del HLA-DR y HLA-DQ en el epitelio de los conductos - biliares podría ser necesaria aunque no suficiente para la inicia-- ción de un proceso autoinmune que conlleve a la destrucción de -- conductos biliares intrahepáticos como en la cirrosis biliar pri-- maria. Sin embargo en niños con AVBEH eso no se ha estudiado hasta

donde sabemos la presencia de este antígeno en el epitelio biliar. Son sumamente atractivos los conceptos generados por estas investigaciones; si la expresión del antígeno es secundaria a un proceso previo o bien necesario para desencadenar la lesión, es un problema aún por resolverse aunque las perspectivas en este campo son muy -- amplias. De ser secundaria la aparición del HLA-DR en diversos caso de obstrucción, quedaría como un epifenómeno más de la colestasis. Por otro lado si su presencia es fundamental para desencadenar el -- proceso destructivo, apoyaría el que la AVBEH sea producida por un agente infeccioso y el hecho de que en niños desarrollen o no AVBEH como respuesta a un mismo agente.

REACCION DE INJERTO CONTRA HUESPED (11, 18, 19, 20, 21, 22, 23):

La AVBEH como se ha señalado es una enfermedad exclusiva de los niños; la enfermedad que más se le parece en los adultos es la ci-- rrosis biliar primaria. La semejanza estriba en que ambas entidades son procesos progresivos, destrucción del árbol biliar que termina en cirrosis.

Se ha considerado que la cirrosis biliar primaria es una enfer-- medad autoinmune en la cual la agresión está dirigida contra los -- conductos biliares pequeños. A la cirrosis biliar primaria se le ha comparado con la reacción injerto contra huesped. Existen reaccio-- nes inmunológicas cruzadas también en pacientes con lesión biliar - extrahepática. Se ha investigado en pacientes con transplante de - médula ósea la expresión del HLA-DR en biopsias hepáticas tomadas - de 10 pacientes con evidencia clínica y bioquímica de daño hepático

después de transplante, en seis pacientes que tenían confirmada la reacción de injerto contra huesped se detectó el HLA-DR y en 4 que no tenían hallazgos histológicos de reacción injerto contra huesped no se detectó el HLA-DR. En los controles no se detectó, pero en los pacientes con cirrosis biliar primaria sí se demostró este antígeno, como ya fue señalado. Estos hallazgos sugieren que la expresión aberrante del HLA-DR en el epitelio de los conductos biliares podría participar en la patogénesis de la enfermedad injerto contra huesped, y la presencia de un fenotipo y un patrón histológico similar en la cirrosis biliar primaria podría sugerir un mecanismo patogénico común.

Un trabajo sobre rechazo de transplante hepático mostró que durante la fase aguda se incrementaba la manifestación de HLA- I y II. Los autores creen que la inducción de HLA en el epitelio de los conductos biliares está relacionado a rechazo así como la manifestación en los hepatocitos representa un fenómeno relacionado o como un preludio de rechazo agudo.

Finalmente también se ha señalado que existe semejanza entre la enfermedad de injerto contra huesped y la AVBEH; se ha sugerido que células inmunocompetentes de la madre se alojan en el hígado, proliferan y producen la lesión. Las similitudes entre cirrosis biliar primaria y enfermedad injerto contra huesped, cirrosis biliar primaria y AVBEH, AVBEH y enfermedad injerto contra huesped nos hacen pensar que estas tres entidades están relacionadas al compartir probablemente mecanismos patogénicos comunes. Esto sin embargo, requiere de un estudio dirigido y exhaustivo.

CUADRO I

PROBABLES CAUSAS DE ATRESIA DE
VIAS BILIARES EXTRAHEPATICAS

- 1.- MALFORMACION CONGENITA
 - 2.- ANORMALIDADES DE LA UNION PANCREATICOBILIAR
 - 3.- DAÑO AL FLUJO SANGUINEO DE LOS CONDUCTOS
 - 4.- ACIDOS BILIARES ANORMALES
 - 5.- INFECCION (HEOVIRUS TIPO 3)
 - 6.- ENFERMEDAD AUTOINMUNE
-

CUADRO II

ARTICULOS SOBRE MECANISMOS
INMUNES Y ATRESIA DE VIAS
BILIARES EXTRAHEPATICAS

EXPERIMENTALES (RATAS)	6
CLINICOPATOLOGICOS (HUMANOS)	11
CORRELACION	1
REVISION	1

CUADRO III

FACTORES INMUNOLOGICOS ASOCIADOS
A ATRESIA DE VIAS BILIARES
EXTRAHEPATICAS

1. - AUMENTO DE IgA
 2. - DISMINUCION DE LA FUNCION DE LOS LEUCOCITOS POLIMORFONUCLEARES
 3. - DISMINUCION DE LA INMUNIDAD CELULAR INESPECIFICA
 4. - ANTIGENO HLA-DR
 5. - REACCION INJERTO CONTRA HUESPED
-
-

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Javitt NB: Neonatal Hepatitis and Biliary Atresia: An International Workshop sponsored by US Department of Health Education and Welfare. Public Health Service. National Institutes of Health. Bethesda Maryland.1977 March : 339-364.
- 2.- Alagille D: Conducta a seguir ante una ictericia obstructiva del recién nacido. Anales Nestlé 1987,45:11-18.
- 3.- Hays DM, Kimura K: Biliary Atresia; the Japanese Experience. A common wealth Fund Book. Cambridge, Massachusetts and London, England,1989, pags: 32-51, 127-138, 184-190.
- 4.- Daum F, Fisher SE: Extrahepatic Biliary Atresia. New York 1983 I, Pags 1-10, 179-187.
- 5.- Kempe CH, Silver HK, O'Brien D: Diagnóstico y Tratamiento Podiátricos, Manual Moderno, México,1981, pags. 468-470.
- 6.- Hedchouel 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(1):14-18.
- 7.- Triger DR: Clinical Immunology of the liver and Gastrointestinal Tract. Bristol,1986. pags 1-13 y 150-175.
- 8.- Fukuda Y, Nagura H, Asai J, Stake T: Possible Mechanisms of elevation of serum secretory Immunoglobulin A in liver disease: Ann Journal of Gastroenterology 1986;81(5):315-324.

- 9.- Abramowsky CR, Christiansen DM: Secretory Immunoglobulin deposits in renal glomeruli of children with extrahepatic biliary atresia; studies in a human counterpart of experimental ligation of the bile ducts. Human Pathology. 1987;18:1126-1131.
- 10.-Kawaguchi K, Koike M: Glomerular alterations associated with obstructive jaundice. Human Pathology. 1987;18:1149-1154.
- 11.-Iwanaga M, Nakagawara A, Matsuo S, Ikeda K: Impaired Polymorphonuclear Leukocyte Function in Biliary Atresia: Role of Bilirubin and Bile Acids. Journal of Paediatric Surgery. 1987;22(10):967-972.
- 12.- Feduccia TD, Scott-Connor CE, Grogan JB: Profound suppression of lymphocyte function in early biliary obstruction. Am J Med Sci. 1988;296(1):39-44.
- 13.-Roughneen PT, Gouma DJ, Kulkarni AD, et al. Impaired Specific cell-mediated immunity in experimental biliary obstruction and its reversibility by internal biliary drainage. Journal Surgery Research. 1986;41:113-125.
- 14.- Roughneen PT, Drath DH, Kulkarni AD, Rowlands BJ: Impaired Nonspecific cellular Immunity in Experimental Cholestasis. Ann Surgery. 1987;206(5):578-583.
- 15.-Barbatis C, Kelly P, Groveson J, et al. Immunocytochemical analysis of HLA class II (DR) antigens in liver disease in man J Clin Pathol 1987;40:879-884.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

- 16.- Chapman RW, Kelly P, Heryet A, Jewell DP: Expression of HLA-DR antigens on bile duct epithelium in primary sclerosing colangitis. GUT 1988;29:422-429.
- 17.- Ballardini G, Bianchi FB, et al:HLA-A,B,C, HLA-D/DR and HLA-D/DQ expression on unfixed liver biopsy sections from patients with chronic liver disease. Clin Exp Immunol 1987; 70(1):35-46.
- 18.- Spengler V, Pape GR, Hoffmann RM, et al: Differential expression of MHC class II subregion products on bile duct epithelial cells and hepatocytes in patients with primary biliary cirrhosis. Hepatology 1988;8(3):459-462.
- 19.- Miglio F, Pignatelli M, Muzzo V, et al: Expression of major histocompatibility complex class II antigens on bile duct epithelium in patients with hepatic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation.J Hepatol 1987;5(2):182-189.
- 20.- Popov MS, Popova IV: Primary biliary cirrhosis of the liver. Arch Patol 1986;48(5):81-87.
- 21.- Nonomura A, Yoshida K, Kono N, Nakanuma Y, Ohta G:Histological changes of bile duct in experimental graft-versus-host disease across minor histocompatibility barriers.III: Immunoelectron Microscopic Observations. Acta Pathol Jpn 1988;38(3):269-280.
- 22.- Tanaka M, Umihara J, Chiba S, Ishikawa E: Intrahepatic bile duct injury following bone marrow transplantation. Analysis of pathological features based on three-dimensional and histochemical observation. Acta Pathol Jpn 1986;36:1793-1806.

23. - Gouw ASH, Huitema S, Grond J, Slooff MJH, et al: Early
Induction of MHC antigens in human liver grafts,
Am J of Pathol 1988;133(1):82-94.