

FACTORES PRONÓSTICOS RELACIONADOS CON LA MORTALIDAD DE NIÑOS CON ATRESIA DE VIAS BILIARES

Zuhy Arlette Monroy-Teniza^a, Judith Flores-Calderón^b, Miguel Angel Villasis-Keever^c, Dr. Roberto Ortiz-Galvan^a, Dr. Edgar F. Oliver-García^a,
Dr. Pierre Jean-Aurelius, Viviana Isabel Ayala-Hernández^a.

a)Servicio de Cirugía Pediátrica, b) Servicio de Gastroenterología, c) Departamento de Investigación. Unidad de Medicina de Alta Especialidad. Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. México D.F.

Resumen

INTRODUCCIÓN. La atresia de vías biliares (AVB) es un proceso destructivo, idiopático e inflamatorio que afecta los conductos biliares intra y extrahepáticos, resultando en fibrosis, obliteración del tracto biliar y cirrosis biliar. Tiene elevadas tasas de mortalidad. Es la principal causa de trasplante hepático en Pediatría.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio observacional, longitudinal, analítico y retrospectivo: Cohorte retrospectiva. Se incluyeron recién nacidos y lactantes con AVB del 2008 al 2012, excluyendo pacientes con falla hepática aguda o colestasis secundaria a otras causas.

RESULTADOS. Se incluyeron 66 pacientes con AVB; se realizó Kasai en 47, y tuvieron descenso en el nivel de bilirrubinas de éstos. Asimismo en el otro grupo hubo menores niveles de albúmina sérica y mayor prolongación del TPT e INR. La sobrevida en todo el grupo fue de 5.6 años; para los pacientes trasplantados, de 1.9 años. La proporción de pacientes con Kasai que murieron fue menor que quienes vivieron (36.4% vs 78.2%).

CONCLUSIONES. El factor más importante relacionado con la sobrevida en estos pacientes es la realización de Kasai. El reconocimiento temprano de esta enfermedad, y manejo oportuno quirúrgico disminuye la mortalidad y mejora su calidad de vida.

PALABRAS CLAVE: atresia de vías biliares, cirrosis, Kasai.



Correspondencia Viviana Isabel Ayala-Hernández vivi_gdl107@ hotmail.com

PROGNOSTIC FACTORS RELATED WITH MORTALITY IN CHILDREN WITH BILIARY ATRESIA

Abstract

BACKGROUND. Biliary atresia (BA) is a destructive process, idiopathic and inflammatory, that affects the bile ducts intra and extrahepatic, resulting in fibrosis, obliteration of biliary tract and biliary cirrhosis. It has high rates of mortality. It is the principal cause of liver transplantation in pediatrics.

METHODS. Observational, longitudinal, analytic and retrospective study; retrospective cohort. Included newborns and infants with BA of 2008 to 2012, excluded patients with acute liver failure or secondary cholestasis to other causes.

RESULTS. Included 66 patients with BA, Kasai was performed in 47, and they had decreased bilirubin levels. Also, in the other group they had lower levels of serum albumin and greater extension of PPT and INR. The survival in the whole group was 5.6 years; for transplant patients, of 1.9 years. The rate of patients with Kasai that died, was lower than those that lived (36.4% vs 78.2%).

CONCLUSIONS. The most important factor related with the survival of these patients was to perform the Kasai surgery. The early acknowledgement of this illness, and the timely surgical management, decreases the mortality and improves their quality of life.

KEY WORDS: biliary atresia, cirrhosis, Kasai surgery.

INTRODUCCION

La atresia de vías biliares (AVB) es el resultado final de un proceso destructivo, idiopático e inflamatorio que afecta los conductos biliares intra y extrahepáticos, dando lugar a la fibrosis y obliteración del tracto biliar y el eventual desarrollo de cirrosis biliar ⁽¹⁾. La obliteración fibrosa puede involucrar el sistema biliar extrahepático completo o sólo alguna parte del mismo, con daño concomitante y fibrosis biliar intrahepática, por lo que, el término extrahepático, ha caído en desuso ⁽²⁾. Es una de las causas más comunes de ictericia colestásica en los primeros meses de vida y junto con la hepatitis neonatal, representan la mayoría de los casos, siendo de vital importancia en relación a su pronóstico su diagnóstico temprano. La atresia afecta a 1 de cada 10,000 a 19,000 recién nacidos vivos, con un predominio por el sexo femenino ⁽³⁾. El reporte de incidencia de AVB muestra algunas variaciones regionales, siendo más elevada en Asia que en el resto del mundo, por ejemplo, la enfermedad se diagnostica en aproximadamente 5-6 por 100,000 recién nacidos vivos en Europa y Estados Unidos de Norteamérica (EUA), siendo de 10.6 por 100,000 en Japón ^(4,5). En algunas series se ha documentado variaciones estacionales y asociación a razas ⁽⁶⁾, pero no se ha determinado algún patrón de transmisión genético ^(7,8). La AVB se clasifica en dos grupos: la forma letal o embrionaria, también llamada malformaciones congénitas, tales como asplenia, poliesplenia, defectos cardiovasculares, situs inversus, malrotación intestinal, atresia de intestino delgado, anomalías de la unión colédoco pancreática, así como con anomalías de la vena porta o la arteria hepática. En este grupo, entre 5 a 10% de

los casos presentan dilatación quística de los remanentes biliares, conocidos como atresia biliar quística. La otra forma es la perinatal o posnatal, que se conoce también como tardía o no sindrómica, la cual representa del 80 al 90% de todos los casos, y que generalmente ocurre como una anomalía aislada ^(9,10). La Asociación Japonesa de Cirujanos Pediatras propuso una clasificación anatómica de la AVB de acuerdo a la localización de la atresia. En el tipo I la atresia es a nivel del colédoco (aproximadamente 12% de los casos); en el tipo II la atresia se encuentra a nivel del conducto hepático común (2.5% de los casos), y el tipo III, que es el tipo más frecuente (alrededor del 85%), la atresia se localiza en la porta hepatis ⁽¹¹⁾. Por su etiología, la AVB es la respuesta fenotípica del hígado neonatal y los conductos biliares a una variedad de factores prenatales y perinatales que perturban el desarrollo normal o la maduración del árbol biliar y que ocurre durante un período específico de tiempo (prenatal o antes de los 3 meses de edad), en un medio ambiente de susceptibilidad genética o inmunológica a esta enfermedad ^(12,13). Se han postulado múltiples factores prenatales o perinatales para explicar la patogénesis de la enfermedad ⁽¹³⁾. Se ha considerado que una causa puede ser la alteración del sistema inmune, al detectarse gran número de células T CD8+ y linfocitos NK (relacionadas con la obstrucción biliar), que no se presenta en otras enfermedades colestásicas neonatales ⁽¹⁴⁾.

El cuadro clínico en la mayoría de los pacientes con AVB, se presenta habitualmente en niños de término y de peso normal al nacimiento, con una ganancia ponderal aparentemente normal durante las primeras semanas de vida, por lo que se requiere de

una alta sospecha para el diagnóstico temprano. No existe una prueba de tamizaje confiable, sin embargo, la vigilancia durante los primeros días de vida de la coloración de las evacuaciones por tarjetas colorimétricas para la detección de acolia o hipocolia, han demostrado ser de utilidad para un diagnóstico más temprano ⁽¹⁵⁾. Los exámenes de laboratorio son inespecíficos, los niveles de bilirrubinas, transaminasas, gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y fosfatasa alcalina son similares a otras formas de colestasis neonatal. En etapa temprana las pruebas de síntesis hepática (como albúmina y tiempos de coagulación) son normales, pero progresivamente se van alterando conforme avanza la enfermedad, principalmente en los casos en que no se restablece el flujo biliar después del procedimiento Kasai ⁽¹⁾. La prueba de la sonda es una técnica que permite visualizar directamente la presencia de bilis a nivel intestinal, consiste en la instalación de una sonda abierta a drenaje por 24 hrs a nivel de la segunda porción del duodeno; el diagnóstico de AVB se sospecha al no encontrarse bilis. Esta prueba ha caído en desuso, sin embargo es fácil de realizar y útil en particular cuando no se cuenta con otros recursos diagnósticos ⁽¹⁶⁾. Por otro lado, mediante ultrasonido abdominal, el hallazgo de ausencia de vesícula biliar, vestigios de la misma o el signo del “cordón triangular” pueden sugerir AVB. Este estudio es útil para buscar intencionalmente poliesplenía que se asocia a AVB ⁽¹⁷⁾. El gamagrama de excreción hepatobiliar tiene una especificidad entre el 50 y 74% y una sensibilidad del 95%; es útil si se demuestra que el isótopo no se observa en intestino delgado, con lo que puede apoyarse el diagnóstico de AVB ⁽¹⁸⁾. En aquellos casos en que los estudios bioquímicos y de gabinete, no han sido concluyentes es recomendable la

realización de una laparotomía exploradora con colangiografía transoperatoria para no retrasar el diagnóstico. La biopsia hepática permite un diagnóstico correcto en un 90% de los casos; los hallazgos histológicos clásicos son la presencia de edema y cambios inflamatorios en los tractos portales, proliferación de conductos biliares y tapones biliares ⁽¹⁹⁾. Si la biopsia no es concluyente y hay persistencia de la acolia, está indicada la realización de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica ⁽²⁰⁾.

El tratamiento de los pacientes con AVB, se considera una urgencia quirúrgica, en donde el procedimiento de Kasai (portoenterostomía en Y de Roux) es la técnica estándar inicial para el tratamiento de la AVB. La cirugía involucra una excisión completa del árbol biliar extrahepático con una transección de la placa portal fibrosa cerca del hilio hepático, con el fin de establecer una continuidad bilio-entérica con la Y de Roux en yeyuno y permitir el drenaje biliar ^(21,22). La edad en que se realiza la cirugía es vital en el pronóstico en relación a la sobrevida, reportándose aproximadamente hasta un 60% de restablecimiento del flujo biliar, si la cirugía se realiza antes de los 90 días de vida extrauterina ⁽²³⁾. El tratamiento médico posoperatorio debe incluir el apoyo nutricional con suplemento de vitaminas liposolubles y fórmula semielemental que contenga triglicéridos de cadena media ⁽²⁴⁾. El uso de medicamentos coleréticos, tales como el ácido ursodesoxicólico, ha sido recomendado a dosis de 15 a 30 mg/kg/día. Se ha demostrado que el uso de antibióticos profilácticos disminuye la frecuencia de cuadros de colangitis postoperatoria, que se presenta hasta en un

50% de los casos durante los primeros dos años de vida. La profilaxis a largo plazo está indicada cuando hay recurrencia de la colangitis ⁽²⁵⁾. Los esteroides después de la cirugía de Kasai también se han utilizado para aumentar el flujo biliar por su efecto antiinflamatorio, inmunológico y colerético, sin embargo, no hay estudios suficientes que prueben su utilidad ⁽²⁶⁾. Cuando la enfermedad progresa a cirrosis, el manejo se enfoca a las complicaciones de la misma, como son la hipertensión portal, la ascitis, el sangrado, las infecciones y la encefalopatía. Para la ascitis se usará restricción de sodio, diuréticos y en algunos casos, paracentesis evacuadora y shunts portosistémicos. En cuanto a la encefalopatía hepática, se identificarán y eliminarán los factores precipitantes de la misma, como los sangrados de tubo digestivo, las infecciones y las hemorragias, restringiendo la ingesta de proteínas y administrando medidas antiamonio (por ejemplo, antibióticos orales y lactulosa). Para la coagulopatía, se administra vitamina K o transfusiones de plasma fresco congelado. Finalmente, el trasplante hepático es el último recurso que se utiliza cuando falla el procedimiento de Kasai, manifestada por una descompensación hepatocelular progresiva, alteración de la síntesis hepática y el desarrollo de coagulopatía e hipertensión portal intratable con hemorragia gastrointestinal recurrente o hiperesplenismo. Los pacientes trasplantados requieren de terapia inmunosupresora combinada a base de esteroides, tacrolimus, ciclosporina, antimetabolitos e inmunomoduladores ⁽¹⁾.

Si no se realiza la portoenterostomía de Kasai, la AVB es una enfermedad invariablemente fatal en los primeros años de vida,

del 50% al 80% de los pacientes morirán de cirrosis biliar a la edad de un año, y de 90 a 100% morirán a los 3 años de edad. Estos niños desarrollan cirrosis y sucumben a la falla en la síntesis hepática o las complicaciones de la hipertensión portal ⁽²⁸⁾. La portoenterostomía de Kasai parece tener la mayor probabilidad de restablecimiento del flujo biliar y la mayor supervivencia a largo plazo con el hígado nativo, reportándose a 5 años del 40.8% si se realiza a una edad de menor de 45 días de vida, mientras que después de esta edad es del 31.2%;^(29,30). En otros estudios se ha reportado que estos niños que han tenido una portoenterostomía exitosa pueden sobrevivir más de 10 años con su hígado nativo y lograr una buena calidad de vida, siendo la supervivencia sin trasplante hepático aproximadamente del 55.8% a los dos años ⁽³¹⁾. 46% a 5 años, 40% a 10 años ⁽³²⁾ y hasta del 15 a 44% a 20 años, y se ha llegado a observar pacientes adultos con su hígado nativo (aunque con hipertensión portal, cirrosis biliar y colangitis) que incluso tienen descendencia ⁽³³⁾.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, analítico y retrospectivo: Cohorte retrospectiva, en recién nacidos y lactantes con diagnóstico de atresia de vías biliares atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, entre los años 2008 y 2012, con pacientes de ambos sexos, peso mayor a 1,500 grs, diagnóstico de colestasis, definida como bilirrubina conjugada mayor del 20% del total o mayor o igual a 2 mg/dL, con seguimiento al menos de 2 meses a partir de la primera evaluación en este hospital.

RESULTADOS

Durante el período de enero del 2008 a diciembre del 2012, sesenta y seis pacientes con atresia de vías biliares (AVB) cumplieron con los criterios de selección. La mediana de edad de nuestros pacientes al momento del envío fue de 4.5 meses, habiendo pacientes desde un mes hasta 13 años. La mayoría fueron del sexo femenino (74.2%). Mientras que, en general, el motivo de envío fue para complementación diagnóstica por datos de colestasis; también se refieren pacientes ya con diagnóstico confirmado de AVB para ingresar al programa de trasplante hepático, o bien, pacientes que requieren atención por complicaciones, en especial debida a hipertensión portal. En general, los pacientes en su primera evaluación ya contaban con antecedentes de importancia, como cuadros de encefalopatía hepática en 4 de ellos (6%), colangitis en 12 (18.1%), 16 (24%) con sangrado de tubo digestivo alto, 52 (78.7%) con hipertensión portal 18 (27.2%) presentaban algún grado de desnutrición, 11 (16.65) con CHILD-PUGH A, 47 (71.2%) fue B y 8 (12.1%) C. diecisiete pacientes (25.7%) presentaban un PELD score mayor a 20. En cuanto al tiempo de vigilancia de los pacientes a partir de la primera fecha de evaluación fue variable, con una mediana de 8 meses, una mínima de dos meses hasta una máxima de casi 17 años. Generalmente, se otorgan evaluaciones mensuales, bimestrales o anuales, dependiendo del caso de cada paciente. Del total de pacientes incluidos, la mediana fue de 5 evaluaciones por consulta externa, pero hubo casos con 2 y otros hasta con 16 evaluaciones. Durante el seguimiento se lograron trasplantar 10 pacientes. En el momento de la última evaluación, 55 (83.3%) pacientes seguían vivos y 11 (16.6%) habían fallecido.

La evolución de los pacientes con AVB fue diferente y se consideró conveniente describir el seguimiento en dos grupos, tomando en cuenta la realización o no del procedimiento de Kasai. De los 66 pacientes del estudio, a 47 de ellos se les realizó cirugía de Kasai (71%), con una edad mínima al momento del envío de 1 mes para ese grupo y un máximo de 157 mese. En el grupo donde no se realizó derivación de Kasai, la edad mínima de envío fue a los 2 meses, con una máxima de 18 años de edad. La mediana de edad del diagnóstico en el grupo con Kasai fue al mes y medio de edad, con una mínima de 1 mes y una máxima de 5 meses. La mediana de diagnóstico para el grupo sin cirugía de Kasai fue de 4 meses, con una mínima de 1 mes y una máxima de 10 meses. Dentro del grupo con Kasai, el 27.6% tenía algún grado de desnutrición a su ingreso, siendo del 26.3% en el grupo sin él. Dentro del grupo con portoenterostomía de Kasai, la edad mínima de realización fue de 19 días hasta una máxima de 154 días, con una mediana de 61 días. Al término del seguimiento en el año 2012, la mortalidad fue mayor para el grupo sin cirugía de Kasai, con un 15.7% comparado con el 2.12%, durante el periodo de seguimiento, se realizó trasplante hepático a 4 pacientes sin cirugía de Kasai y 6 con Kasai.

A su ingreso para atención en este hospital, 11 pacientes (23.4%) que se les realizó Kasai tenían un CHILD A, 34 de ellos (72.3%) un CHILD B, y dentro del grupo sin Kasai predominó el CHILD C, encontrándose en 6 pacientes (31.5%). El PELD score tuvo la puntuación más alta en el grupo sin cirugía de Kasai con una mediana de 27, con una mínima de 8 y máxima de 45 puntos. Hasta un 73.6% (14 pacientes) del grupo sin cirugía de Kasai no contaron con biopsia hepática. De este grupo 2 de ellos (10.5%)

TABLA 1 Factores relacionados con la mortalidad en 66 niños con atresia de vías biliares, al momento de la primera evaluación.

Características	Vivos N=55	Muertos N=11	P
Sexo			
Masculino	13 (23.6)	4 (36.4)	0.45
Femenino	42 (76.4)	7 (63.3)	
Edad al diagnóstico (meses)	3 (3-10)*	2 (1-7)	0.75
Realización cirugía Kasai	43 (78.2)	4 (36.4)	0.01
Edad cirugía Kasai (semanas)	10.5 (2.7-22)	10.8 (10.3-11.3)	0.98
Desnutrición	16 (29.1)	2 (18.2)	0.37
Colangitis	11 (20)	1 (9.1)	0.35
Encefalopatía	4 (7.3)	0	0.47
Sangrado de tubo digestivo	16 (29.1)	0	0.03
Hipertensión portal	44 (80)	8 (72.7)	0.42
Albúmina (mg/dL)	3.4 (1.9-4.3)*	3.3 (2.1-4.3)	0.90
Bilirrubinas totales (mg/dL)	9.1 (0.5-41)*	10.3 (1.5-20)	0.38
Tiempo de protrombina (seg)	13 (3.5-120)*	15 (11.2-40.2)	0.05
INR	1.2 (0.9-4.7)*	1.3 (1.0-4.7)	0.10
CHILD			
A	10 (18.2)	1 (9.1)	0.21
B	40 (63.3)	7 (63.6)	
C	5 (27.3)	3 (27.3)	
PELD	13 (-10-35)*	20 (6-45)	0.04
METAVIR**			
F0	0	0	0.39
F1	1 (4.2)	0	
F2	7 (29.2)	0	
F3	16 (66.7)	4 (100)	
F4	0	0	

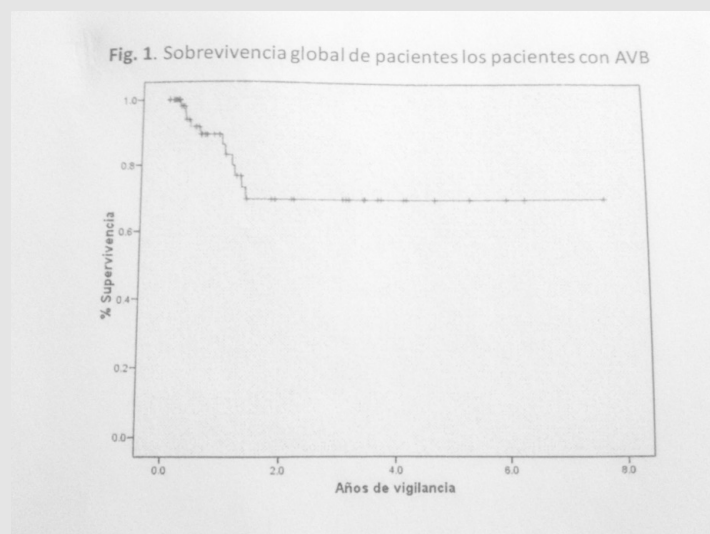
*Mediana (mínimo y máximo) **biopsia a 23 pacientes vivos (43.6%) y a 4 (36.3%) que fallecieron

tenían una estadificación METAVIR de F2 y 3 pacientes (15.7%) fueron F3. Del grupo con cirugía de Kasai sólo uno (2.12%) se encontraba en F1, 5 (10.6%) en F2 y 17 (36.1%) en F3. Ningún paciente de primera vez que se haya sometido a biopsia, se encontró en F4.

En la comparación de ambos grupos con y sin cirugía de Kasai, fueron estadísticamente significativos la menor edad al momento del envío y del diagnóstico dentro del grupo con el procedimiento, así como un menor puntaje en el PELD score y CHILD-PUGH para el mismo grupo.

Se analizaron las primeras seis evaluaciones de ambos grupos de pacientes, para evidenciar el comportamiento de las variables bioquímicas y clínicas, del grupo de pacientes a quienes se les realizó Kasai, la estadificación de CHILD, así 11 pacientes (23.4%) presentaron CHILD A y 34 (72.3%) un CHILD B. Del grupo sin Kasai predominó el CHILD C, encontrándose en 6 pacientes (31.5%). Todos los pacientes con Kasai en su evaluación inicial tuvieron un PELD score menor de 20, caso opuesto, todos los pacientes sin Kasai, tenían una puntuación mayor, lo que los obligó a ser colocados en la lista de trasplante hepático. Como se muestra en Figura 1 la sobrevivencia global estimada por curvas de Kaplan Meier fue de 5.6 años (IC95% 4.5-6.6). Mientras que en la siguiente Figura 2 se muestra que la sobrevivencia de los pacientes trasplantados fue del 30%, con un promedio de 1.9 años (IC95% 0.31 - 3.6 años). En la misma tabla 1, se describen los factores relacionados con la mortalidad. Se observa que la proporción de pacientes en quienes se realizó cirugía de Kasai la mortalidad fue estadísticamente menor, donde la edad al

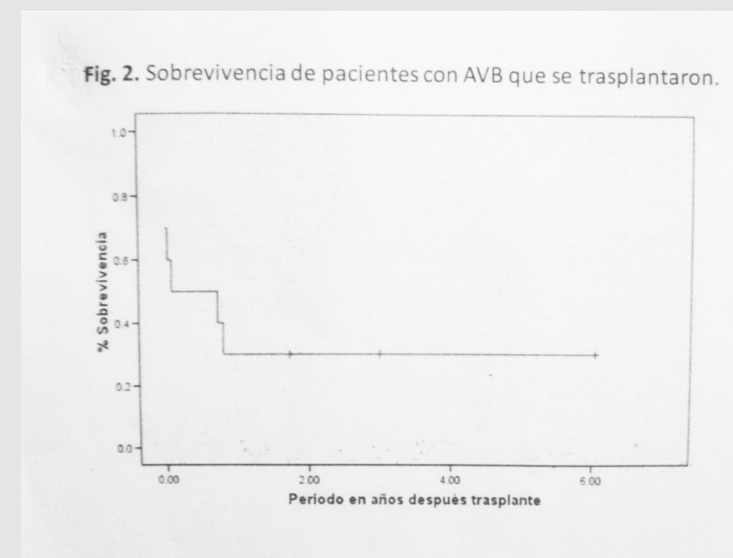
FIGURA 1 Sobrevida de pac. Con AVB



momento de su realización fue similar entre ambos grupos. Asimismo, los pacientes que fallecieron tuvieron una calificación de PELD estadísticamente mayor (mediana 20) que los que vivieron (mediana 13), $p=0.004$. Otro. También es conveniente señalar que solamente a 28 pacientes se les tomó biopsia hepática; en la tabla 1 se observa que no hubo diferencia en los hallazgos de acuerdo a la clasificación por METAVIR. Para determinar cual de los factores se relacionaba directamente con la mortalidad, se llevó a cabo un análisis multivariado tipo regresión logística con las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariado. Los resultados mostraron que la realización de Kasai fue la única variable que resultó significativa: OR 0.17 (IC95% 0.04–0.71; $p=0.016$).

DISCUSION

FIGURA 2 Sobrevida de pacientes con AVB trasplantados



Los resultados de este estudio, nos permiten disponer de un panorama amplio de lo que actualmente está ocurriendo en nuestro medio con respecto al proceso de atención y pronóstico de los niños con AVB. Si bien en términos generales los datos concuerdan con las afirmaciones e otros autores en el mundo, nos permite reconocer que es necesario continuar con las estrategias encaminadas a la detección temprana de esta enfermedad a fin de otorgar un tratamiento apropiado a este grupo de niños. Las condiciones en que ingresan a este hospital los pacientes con este diagnóstico son: a una edad avanzada para la realización de la cirugía de Kasai, ya que ingresan con una mediana de edad de 4.5 meses, realizándose el Kasai a los 75 días de vida, lo cual de acuerdo con la literatura la supervivencia será de aproximadamente del 31.2% a 5 años y del 25.7% a los diez. Los casos que tuvieron una portoenterostomía exitosa y que

se realizó a menor edad son los que se encuentran vivos, aunque presentan datos clínicos de cirrosis biliar e hipertensión portal, recibiendo en la actualidad manejo específico para estas complicaciones. Un punto relevante son los 10 casos que se lograron llevar a trasplante hepático. Si bien, la sobrevivencia fue del 30%, en la actualidad y después de más de un año de seguimiento, 3 casos tienen buenas condiciones clínicas en general. Podemos afirmar que el pronóstico de los niños con AVB continúa siendo sombrío dado que se diagnostican en etapas tardías, lo cual los lleva a presentar complicaciones y la muerte a edad temprana. El factor más importante relacionado con la sobrevivencia es la realización de cirugía de Kasai.

El reconocimiento temprano de los niños con esta enfermedad, su envío y tratamiento oportuno mejorarán su calidad de vida con una mortalidad menor.

BIBLIOGRAFIA

1. Balistreri WF, Bezerra Ja, Ryckman FC. Biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts, En: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, Liver Disease in Children 3rd ed. USA 2007;247-269.
2. [Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH. Biliary atresia: current concepts and research directions. Summary of a symposium. Hepatology. 1996;23: 1682-1692.](#)
3. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J. Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004; 39: 115-128.
4. [Strickland AD, Shannon K. Studies in the etiology of extrahepatic biliary atresia: time-space clustering. J. Pediatr. 1982;100:749-753.](#)
5. [Yoon PW, Bresse JS, Olney RS, James LM, Khoury MJ. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study. Pediatrics. 1997;99:376-382.](#)
6. [Ayas MF, Hillemeier AC, Olson AD. Lack of evidence for seasonal variation in extrahepatic biliary atresia during infancy. Clin J Gastroenterol. 1996; 22: 292-294.](#)
7. [Silveira TH, Salzano FM, Donaldson PT. Association between HLA and extrahepatic biliary atresia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1993; 16: 114-117.](#)

-
8. Jurado A, Jara P, Camarena C. Is extrahepatic biliary atresia an HLA-associated disease? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997; 25: 557-558.
 9. [Ulrich B, Ure B. Biliary atresia. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012;36:257-259.](#)
 10. [Davenport M, Savage M, Mowat AP, Howard ER. Biliary atresia splenic malformation syndrome: an etiologic and prognostic subgroup. *Surgery.* 1993;113:662-668.](#)
 11. [Ibrahim M, Miyano T, Ohi R. Japanese Biliary atresia Registry, 1989 to 1994. *Tohoku J Exp Med.* 1997;181: 85-95.](#)
 12. Sokol RJ, Mack C, Narkewicz. Pathogenesis and outcome of biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;37:4-21.
 13. [Moreira RK1, Cabral R, Cowles RA, Lobritto SJ. Biliary atresia: a multidisciplinary approach to diagnosis and management. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136:746-760.](#)
 14. [Guo C, Zhu J, Pu CL. Combinatory effects of hepatic CD8* and NK lymphocytes in bile duct injury from biliary atresia. *Pediatr Res.* 2012;1-7.](#)
 15. Wildhaber BE. Screening for biliary atresia: Swiss stool color card. *Hepatology* 2011;54:367-368.