

Współczesne poglądy na temat etiopatogenezy niedrożności dróg żółciowych

Current concepts on pathogenesis of biliary atresia

Piotr Czubkowski, Joanna Pawłowska

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Summary: Biliary atresia is the progressive hepatobiliary disorder leading to cirrhosis in the majority of patients. We know almost everything about the consequences but very little about pathogenesis of this enigmatic disease. Recently huge efforts were undertaken so as to push forward our knowledge about the pathways of development and progression of disorder. Inflammatory mechanisms and genetic profile are top candidates for future research, providing new insight into our understanding the character of biliary atresia.

Słowa kluczowe: niedrożność dróg żółciowych • cholestaza • gen • immunologia • zapalenie

Key words: biliary atresia • cholestasis • gene • immunity • inflammation

Adres do korespondencji: Piotr Czubkowski, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa, Polska, e-mail: gsb@turbogolf.pl

Wstęp

Prawdopodobnie największym wyzwaniem współczesnej hepatologii dziecięcej jest wyjaśnienie etiologii i mechanizmów patogenetycznych leżących u podłoża niedrożności dróg żółciowych (NDŹ) – postępującego, zapalnego włóknienia i obliteracji zewnątrz- oraz wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych, w większości przypadków prowadzącego do konieczności wykonania przeszczepu wątroby [1]. Tylko u części pacjentów udaje się zahamować postęp choroby, dzięki chirurgicznemu przywróceniu odpływu żółci z wątroby. Operacja polega na całkowitym usunięciu zwłóknianych pozostałości dróg żółciowych i wszyciu w powierzchnię wątroby jelitowej pętli Roux-Y (zabieg Kasai).

W 1974 roku Benjamin Landing, patolog dziecięcy, zaproponował tezę [2], iż niedrożność dróg żółciowych, idiopatyczne noworodkowe zapalenie wątroby oraz torbiele dróg żółciowych są wynikiem uszkodzenia różnych odcinków dróg żółciowych przez pewien patogen i nadał im wspólną nazwę „noworodkowej cholangiopatii zaporowej” (ang. *infantile obstructive cholangiopathy*). Jednak badania prowadzone przez kolejne 30 lat praktycznie wykluczyły istnienie jednego czynnika odpowiedzialnego za rozwój choroby, a NDŹ jest obecnie uważana za fenotypową odpowiedź rozwijającej się wątroby oraz dróg żółciowych na różne czynniki prenatalne i perinatalne [3,4].

Rozważając możliwe mechanizmy patogenetyczne (Rycina 1) należy pamiętać o charakterze klinicznym choroby, której początek objawów zawsze ma miejsce we wczesnym okresie niemowlęcym, uszkodzenie dotyczy wyłącznie dróg żółciowych (z wyjątkiem przypadków z dodatkowymi wadami wrodzonymi), a choroba nie nawraca w przeszczepionej wątrobie [5].

Uważa się, że NDŹ nie jest chorobą wrodzoną z wyjątkiem wąskiej grupy pacjentów, u których dodatkowo obecne są wady anatomiczne. Świadczy o tym brak korelacji odnośnie wystąpienia choroby u bliźniąt monozygotycznych oraz niezmiernie rzadkie przypadki rodzinnego występowania NDŹ [6,7]. Nie wyklucza to jednak możliwości somatycznych mutacji genów regulatorowych odpowiedzialnych za rozwój dróg żółciowych, czy też genetycznej predyspozycji nieprawidłowej odpowiedzi immunologicznej na czynniki zewnętrzne w trakcie morfogenezy.

W zależności od typu klinicznego proponowanych jest kilka mechanizmów uszkodzenia dróg żółciowych (Tabela 1).

Większość przypadków NDŹ (80%) stanowi typ niemowlęcy, w którym w wyniku działania pewnego czynnika (np. wirusowego lub toksycznego) zostaje zapoczątkowana destrukcyjna odpowiedź immunologiczna, uszkadzająca prawidłowo rozwinięte drogi żółciowe.



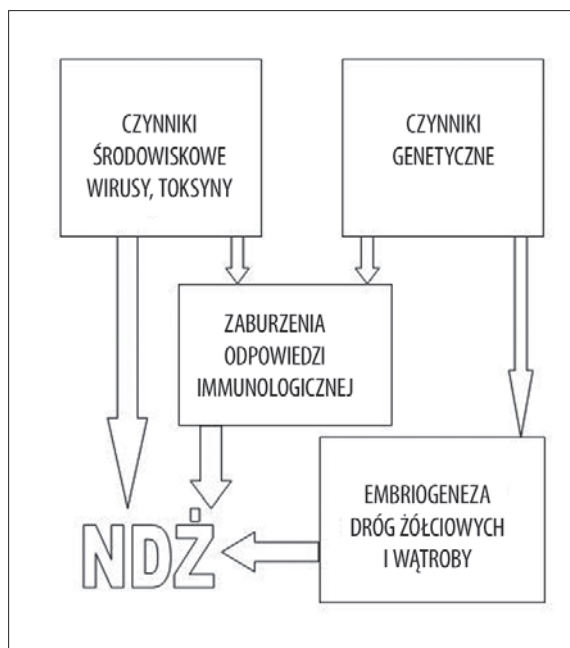
Drugi typ choroby (20%) – embrionalny, związany jest najprawdopodobniej z defektem morfogenezy płodowej być może przez mutacje w genach regulujących rozwój dróg żółciowych i/lub proces lateralizacji narządów trzewnych [8].

Defekt morfogenezy

Czynnikami mogącym powodować postępujące uszkodzenie dróg żółciowych jest wyciek żółci poza obręb kanalików, do tkanki okołoprzewodowej. Ten mechanizm jako pierwszy zaproponowali w 1901 roku Rolleston i Hayne, nadając mu nazwę „zstępujące zapalenie dróg żółciowych” [9].

Podobne obserwacje opisali Tan i wsp. stwierdzając obecność wynaczynionej żółci w pozostałościach dróg żółciowych u pacjentów z NDŻ, prawdopodobnie przedostającej się przez ubytki w nabłonku dróg żółciowych [10,11]. Następnie zaproponowali hipotezę, iż między 11 a 13 tygodniem życia płodowego istnieje faza rozwojowa szczególnie podatna na uszkodzenie powstających kanalików żółciowych. W tym okresie, zaburzenia przebudowy płytki kanalikowej (ang. *ductal plate malformation*), mogą prowadzić do nieprawidłowej tubulizacji tworzących się przewodów żółciowych i ich zwiększonej podatności na przerwanie wraz z początkiem produkcji żółci między 12–13 tygodniem ciąży. Wynaczyniona do przylegających, okołoprzewodowych tkanek żółć prowadzi do postępującego zapalenia, włóknienia i obliteracji bardziej dystalnych zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych [12].

Prawidłowy rozwój wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych zależy od interakcji między mezenchymą i wnękowymi przewodami żółciowymi, tworząc płytkę kanalikową. Płytkę kanalikową pochodzi od grupy prymitywnych komórek wątrobowych różnicujących się w jednowarstwową pierścien



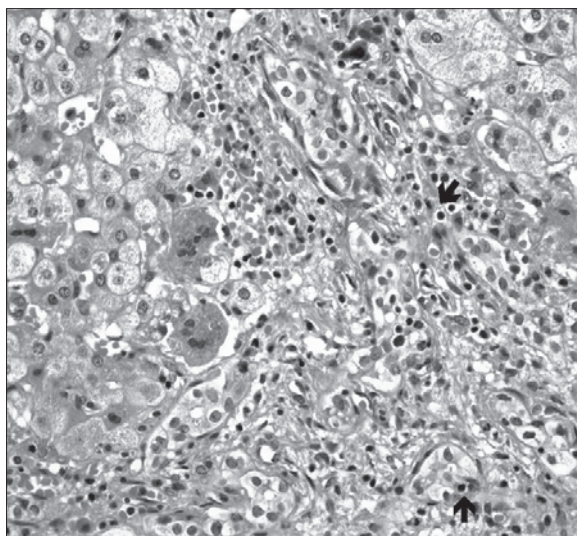
Rycina 1. Ogólny schemat możliwych czynników etiotologicznych.

prekursorów komórek przewodów żółciowych, leżących między parenchymą, a mezenchymą wątrobową. Do 5 tygodnia życia płodowego komórki te otaczają żyłne odgałęzienia wrotne z mezenchymą w wątrobie [13,14].

Przebudowa pierścienia komórkowego odbywa się przez kolejne 6–7 tygodni. Pojedyncza warstwa komórek staje się częściowo podwójną, a następnie rozwój punktowych posze

Tabela 1. Potencjalne mechanizmy patogenetyczne w NDŻ.

Mechanizm	Argumenty przemawiające	Typ kliniczny
Defekt morfogenezy	<ul style="list-style-type: none"> • Współwystępowanie pozawątrobowych zaburzeń embrionalnych • Nieprawidłowa przebudowa płytki kanalikowej • Mutacje genów odpowiedzialnych za lateralizację narządową (<i>CFE1</i>, <i>ZIC3</i>) oraz zaburzenia lateralizacji • Wzmoczona ekspresja genów regulatorowych u dzieci z embrionalną formą choroby • Model zwierzęcy niedrożności dróg żółciowych i odwrócenia trzew u myszy pozbawionej genu <i>INV</i> (ang. <i>INV knockout mice</i>) 	Płodowy (embrionalny) 20% przypadków
Zaburzenia odpowiedzi immunologicznej	<ul style="list-style-type: none"> • Zwiększona ekspresja wewnątrzkomórkowych cząsteczek adhezyjnych • Zwiększona częstość alleli HLA-B12, B8 i DR3 • Dominujący fenotyp Th1 nacieków zapalnych w wątrobie • Możliwość zapobiegania zapalnej niedrożności dróg żółciowych u myszy z deficytem IFN-gamma 	Niemowlęcy (nabyty) 80% przypadków
Proces autoimmunologiczny	<ul style="list-style-type: none"> • Zwiększona częstość alleli HLA-B12, B8 i DR3 	
Infekcja wirusowa	<ul style="list-style-type: none"> • Cytomegalowirus, reowirus, rotawirus i inne zakażenia stwierdzone u dzieci z NDŻ • Niedrożność dróg żółciowych u noworodka mysiego wywołana zakażeniem rotawirusowym 	
Defekt krążenia płodowego	<ul style="list-style-type: none"> • Wewnątrzmaciczna dewaskularyzacja może powodować uszkodzenie dróg żółciowych 	
Czynniki toksyczne	<ul style="list-style-type: none"> • Czasowo-regionalne skupienie przypadków 	



Rycina 2. Typowy obraz histologiczny NDŹ. Fragment poszerzonej przestrzeni wrotno-żółciowej z przylegającymi dwoma zrazikami. W zrazikach obecne są: zwyrodnienie balonowate hepatocytów, ogniskowa transformacja olbrzymiokomórkowa z drobnymi złoгами żółci wewnątrzkomórkowymi. W przestrzeni wrotno-żółciowej widoczne są: drobne nacieki zapalne limfoidalne, proliferacja przewodów żółciowych z obecnością czopów żółci w świetle. Pojedyncze komórki limfoidalne wnikają pomiędzy komórki nabłonkowe przewodów żółciowych (strzałki). H.E. powiększenie 200×. Dzięki uprzejmości dr n. med. Joanny Kuszyk.

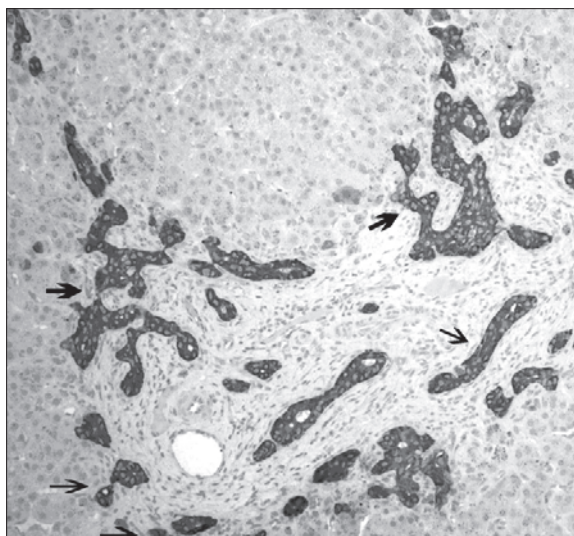
zeń przestrzeni między warstwami komórek daje początek przewodom żółciowym.

Nieprawidłowy remodeling płytki kanalikowej prowadzi do zmian typu ang. *ductal plate malformation* (DPM) obserwowanych we wrodzonym włóknieniu wątroby, niektórych dysplazjach dróg żółciowych [14] oraz w części przypadków NDŹ (Ryciny 2,3).

Hipotetycznie obecność struktur DPM u pacjentów z NDŹ, może wynikać z zaburzeń drogi sygnałowej pomiędzy czynnikami wzrostu i różnicowania hepatocytów, a odpowiednimi receptorami [15,16], bądź z defektu jednej z wewnątrzkomórkowych cząsteczek adhezyjnych, odgrywających kluczową rolę w reorganizacji komórek mezenchymalnych otaczających światło przewodów żółciowych [17].

Kontrola nad morfogenezą dróg żółciowych i wątroby jest przypisywana wielu współdziałającym ze sobą genom, jak do tej pory nie ustalono jednak jasnego związku [18]. Zapewne nie bez znaczenia jest również polimorfizm genów regulujących przebudowę płytki kanalikowej takich jak m.in. *HNF6*, *HNF1-B* [19,20] czy *JAGGED1* [21]. Szczególnie interesujący jest gen *JAGGED1* którego mutacje są podstawą zespołu Alagille'a. Ostatnio zostały zidentyfikowane mutacje tego genu u 9 spośród 102 pacjentów z NDŹ, u których nie stwierdzono fenotypowych cech zespołu [21]. Rokowanie u tych pacjentów było gorsze niż w pozostałych przypadkach, co może sugerować udział drogi sygnałowej *Notch* jako dodatkowego czynnika modulującego przebieg NDŹ.

Wady związane z symetrią narządów trzewnych (BASM ang. *Biliary Atresia Splenic Malformation*, niedokonyany zwrot jelit,



Rycina 3. Barwienie immunohistochemiczne z użyciem przeciwciał antiCK7 wykonane na tkance mrożonej. Przestrzeni wrotno-żółciowa z proliferującymi przewodnikami żółciowymi (cienkie strzałki) oraz strukturami typu DPM (grube strzałki). Dzięki uprzejmości dr n. med. Joanny Kuszyk.

odwrócenie trzew) współistniejące z NDŹ sugerują, iż także geny odpowiedzialne za embriogenetyczną lateralizację, odgrywają kluczową rolę w prawidłowym rozwoju dróg żółciowych.

Pierwotny model zwierzęcy u myszy oparty był o mutację proksymalnego regionu chromosomu 4 lub o całkowitą delecję genu *INV* [22,23]. Oprócz zaburzeń lateralizacji narządów jamy brzusznej, stwierdzono również zaburzenia rozwoju dróg żółciowych co zainicjowało badania nad ludzkim genem *INV* ostatnio zmapowanym przez Shon i wsp. [24]. Badaniem objęto 64 pacjentów z odwróceniem trzew. Ponieważ nie znaleziono żadnych mutacji u 7 chorych z NDŹ i zaburzeniami lateralizacji, wydaje się mało prawdopodobne aby gen *INV* był odpowiedzialny za przypadki embrionalnej postaci NDŹ.

Dotychczas opisano przeszło 30 różnych białek biorących udział w lateralizacji narządów, jednak tylko kilka było przebadanych u pacjentów z NDŹ. Na uwagę zasługują gen *CFC1* – produkujący ludzką białekę CRYPTIC [25] oraz *ZIC3* [26], których mutacje stwierdzono ostatnio u niektórych pacjentów z NDŹ.

Zaburzenia odpowiedzi immunologicznej

Limfocyty T pomocnicze (Th) generalnie dzielą się na 2 podtypy: Th1 regulujące immunologiczną odpowiedź komórkową oraz Th2 odpowiedzialne za odpowiedź humoralną. Do zainicjowania odpowiedzi immunologicznej limfocyty T CD4+ muszą napotkać odpowiednie, „wrogie” antygeny związane cząsteczkami MHC II na powierzchni komórek prezentujących antygen (ang. *Antygen Presenting Cell* – APC). Ostatnio kilku autorów dowiodło, iż cholangiocyty, które normalnie wykazują ekspresję tylko cząstek MHC I, u pacjentów z NDŹ zostają nieprawidłowo wydrukowane do ekspresji jednej z głównych molekuł MHC II – HLA-DR, stając się zarazem funkcjonalnym odpowiednikiem komórek APC [27–29].

Jeden z proponowanych mechanizmów zakłada [30], że czynnik wirusowy lub toksyczny uszkadzając nabłonek prze-



wodów żółciowych, zmienia antygeny powierzchniowe na „wrogię”, które następnie zostają zaprezentowane przez makrofagi limfocytom T powodując odpowiedź autoimmunologiczną uszkadzającą drogi żółciowe.

Fenotypowa charakterystyka limfocytów naciekających przestrzenie wrotne wskazuje na przewagę komórek T CD4+ nad T CD8+ [31], co może potwierdzać udział limfocytów CD4+ Th1 w patogenezie NDŻ. Komórki te wykazują stan pobudzenia ze wzmożoną ekspresją markerów aktywacji i proliferacji limfocytów Th takich jak receptor interleukiny 2 (CD25) i transferyny (CD71) [32,33]. Ponadto ICAM-1, której ekspresja w komórkach przewodów żółciowych jest wzmożona u pacjentów z NDŻ [34], za jeden ze swoich ligandów ma LFA-1 (ang. *leukocyte functional antigen*) obecny na limfocytach naciekających przewody żółciowe. Wzajemne interakcje tych dwóch molekuł również odgrywają rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej.

Inną grupą komórek mającą potencjalnie duży udział w procesach zapalenia i włóknienia są komórki Kupfera (makrofagi wątrobowe). Ich zwiększona liczba u dzieci z NDŻ, ekspresja HLA-DR oraz wydzielanie interleukiny 18 pobudzającej produkcję interferonu γ (INF γ) i różnicowanie limfocytów Th1 przemawiają za ich działaniem prozapalnym w patogenezie NDŻ [35].

Odmienne podejście do patogenyzy NDŻ zaproponował Bezerra i wsp. [36], który przeprowadził analizę 12.651 genów w biopsjach wątroby pacjentów z NDŻ stwierdzając charakterystyczny wzorzec transkrypcyjny zawierający w większości (55,2%) geny funkcjonalnie związane z zapalną aktywacją limfocytów i produkcją INF γ . Można więc hipotetycznie założyć, iż obecny w wątrobie stan zapalny nie jest wtórną odpowiedzią na pewien czynnik zewnętrzny, a wynikiem uwarunkowanego genetycznie procesu zapalnego pierwotnie uszkadzającego drogi żółciowe.

Od lat problemem w badaniach NDŻ jest brak odpowiedniego modelu zwierzęcego, na którym można prześledzić przebieg kliniczny choroby. Ostatnio stworzono model myszy indukowany zakażeniem rotawirusowym [37]. Stwierdzono wysokie powinowactwo rotawirusa do komórek dróg żółciowych oraz zdolność do inicjacji zapalenia dróg żółciowych przez komórki CD4+, CD8+ oraz wzmożoną produkcję INF γ . Następnie stworzono identycznie wyindukowany model u myszy nie produkującej INF γ (wskutek mutacji genu *INF*). Obserwowano przejściową żółtaczkę związaną bezpośrednio z zakażeniem, która wkrótce ustąpiła dając długotrwałe przeżycie bez uszkodzenia dróg żółciowych.

Proces autoimmunologiczny

Postępujący charakter choroby mimo uzyskania odpływu żółci po zabiegu Kasai, może przemawiać za dynamicznym procesem toczącym się w drogach żółciowych. Pierwotny czynnik uszkadzający powoduje odślonięcie i ekspozycję zmienionych i rozpoznawanych jako obce antygenów na komórkach epitelialnych wyścielających drogi żółciowe, co może prowadzić to do utrzymującego się procesu autoimmunologicznego [1,38].

Kryteria określające proces autoimmunologiczny zaproponowane przez Witebsky'ego, a następnie zweryfikowa-

ne przez Rose w 1993 roku [38] zawierają: obecność nacieków limfocytarnych, autoprzeciwciał lub antygenów, związek z innymi chorobami autoimmunologicznymi pacjenta lub ich występowanie w rodzinie, i w końcu związek z HLA (ang. *human leukocyte antigens*). Badania w kierunku obecności autoprzeciwciał są nieliczne i na razie ograniczone jedynie do wstępnych wyników. Vasiliauskas i wsp. [39] stwierdził dodatnie przeciwciała ANCA u 10 z 11 pacjentów z NDŻ oraz wyższe poziomy IgM-ANCA w porównaniu z dziećmi i dorosłymi chorującymi na inne choroby wątroby. Ciekawą obserwacją jest również fakt, iż dzieci z NDŻ po przeszczepie wątroby mają 2,5% ryzyko wystąpienia *de novo* AIH po LTx [40,41].

Polimorfizm genetyczny szczególnie dotyczący HLA uznawany jest za znaczący czynnik usposabiający do chorób o podłożu autoimmunologicznym takich jak stwardniające zapalenie dróg żółciowych czy autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Jednak badania dotyczące pacjentów z NDŻ nie przyniosły do tej pory zgodnych wyników. Pojedyncze doniesienia wskazują na większą częstość występowania HLA-Cw4/7, HLA-B12 oraz HLA B8 i DR3 [42,43].

Etiologia wirusowa

Doniesienia o czasowo-regionalnym skupieniu zachorowań na NDŻ mogą przemawiać za teorią uszkodzenia dróg żółciowych w skutek działania zewnętrznego/ wirusowego czynnika środowiskowego w okresie ciąży [43]. Nieliczne prace nad wirusami zapalenia wątroby typu A, B i C nie potwierdzają ich znaczenia, choć antygeny HBV były wykrywane w wątrobach pacjentów z NDŻ [44]. Wirus różyczki z uwagi na brak wzrostu zachorowań podczas epidemii raczej nie odgrywa roli etiologicznej.

Cytomegalowirus (CMV) przez wiele lat był wymieniany jako możliwy czynnik etiologiczny z uwagi na relatywnie większy odsetek infekcji u dzieci z NDŻ i noworodkowym zapaleniem wątroby (NZW) [45]. Fishler i wsp. wykazali większą częstość występowania przeciwciał przeciw CMV u matek niemowląt z NDŻ, a co więcej stwierdzili DNA wirusa w wątrobach 9 z 18 dzieci z NDŻ [46]. Jednak grupa kanadyjska opisująca badania metodą hybrydyzacji *in situ* oraz metodą PCR wycinków pobranych z wątroby od 12 dzieci pod kątem obecności CMV-DNA nie potwierdziła obecności cząstek wirusa [47]. Ostatnio Fjaer i wsp. u 9 z 10 dzieci z NDŻ stwierdzili wykładniki zakażenia wirusowego: CMV wykryto w surowicy 4 dzieci, a wirusa Epstein-Barr u 5 dzieci. CMV-DNA obecne było w 2 biopatatach wątrobowych, EBV-DNA w jednym [48]. Rola CMV nie była do tej pory zweryfikowana w badaniach na większej liczbie pacjentów.

Zainteresowanie wirusami z grupy *reovirus* i *rotavirus* wynika głównie z badań prowadzonych na zwierzętach. Szczególnie reovirus typ 3 oraz rotavirus typ C mogą mieć związek z NDŻ. U myszy, oba patogeny powodują uszkodzenie dróg żółciowych utrzymujące się po wygaśnięciu aktywnej infekcji i morfologicznie odpowiadające zmianom w NDŻ u dzieci [49,50]. Jednak wyniki kolejnych badań u niemowląt zarówno oparte o oznaczenia przeciwciał w surowicy, jak i analizie tkanki wątrobowej są rozbieżne [51-53]. Udział innych wirusów, takich jak HPV (ang. *Human papilloma virus*), HHV-6 (ang. *Human herpesvirus 6*) oraz retrowirusów również nie jest jak do tej pory potwierdzony i wymaga dalszych badań [54-57].

Zaburzenia ukrwienia

Propozycje naczyniowo-niedokrwienieniowej etiologii NDŻ oparte są głównie na badaniach eksperymentalnych [58]. Przewody żółciowe zaopatrywane są w krew wyłącznie z tętnicy wątrobowej. Zaburzenia ukrwienia mogą prowadzić do przewężeń podobnie jak u pacjentów po przeszczepie wątroby. Niektórzy autorzy przedstawiają również anomalie rozgałęzień tętnicy wątrobowej w NDŻ [59] co nie wiąże się jednak z pogorszeniem rokowania (obserwacje własne).

Uszkodzenie toksyczne

Ekspozycja matek w ciąży na toksyny zewnętrzne była rozważana pod kątem patogenezy NDŻ, ale do tej pory w piśmiennictwie nie ma żadnych dowodów popierających tę hipotezę. Jedyny interesujący raport dotyczy toksycznego uszkodzenia wątroby u jagniąt i cieląt, klinicznie przypominający NDŻ. Harper i wsp. [60] opisał dwa szczyty zachorowań w ciągu 4 tygodni od urodzenia u 300 jagniąt oraz 9 cieląt w Nowej Walii i Australii. Drogi żółciowe i pęcherzyk żółciowy były całkowicie zwłókniałe, a w wątrobie obecna była proliferacja przewodów żółciowych, zapalenie i włóknienie, co wiązano z toksycznym działaniem fitotoksyn i mitotoksyn na pastewnych terenach zalewowych w latach o szczególnie niskim poziomie wody.

Mechanizmy obumierania komórek

Śmierć komórek może się odbywać w mechanizmie nekrozy lub apoptozy. Pierwszy proces związany jest z natychmiastowym obumarciem komórki w wyniku działającego czynnika uszkodzającego. Apoptoza to zaprogramowany mechanizm stopniowego obumarcia komórki, który po raz pierwszy zaproponowali w 1972 roku John Kerr, Andrew Wyllie i Alastair Currie [61]. Próbę wyjaśnienia udziału mechanizmów apoptozy w NDŻ rozpoczął Funaki i wsp. [62] sugerując jej rolę w przebudowie embrionalnej tworzących się dróg żółciowych. Ostatnio coraz częściej przedstawiany jest model uszkodze-

nia cholestatycznego wątroby z udziałem drogi sygnałowej zapoczątkowanej generacją wolnych rodników tlenowych [63]. Toksyczne działanie hydrofobowych kwasów żółciowych zapoczątkowuje kaskadę reakcji prowadzących do aktywacji powierzchniowych receptorów śmierci komórkowej (CD95/Fas oraz TRAIL) oraz uwolnienie mitochondrialnych czynników promujących apoptozę [64].

Ostatnio Mao-Meng i wsp. wykazali, iż początkowe stadia niedrożności dróg żółciowych mogą być związane z nasiloną reakcją zapalną, uszkodzeniem DNA oraz mitochondriów, co objawiało się podwyższeniem immunoreaktywnej 8-hydroxydeoxyguanozyny oraz spadkiem liczby mitochondriów [65].

Podsumowanie

Niewyjaśniona patogeneza NDŻ związana z ograniczeniami badań molekularnych oraz z wieloletnim brakiem odpowiedniego modelu zwierzęcego choroby to główne przyczyny pytań jakie nagromadziły przez lata zmagają z tą enigmatyczną chorobą. Np. jak wiele dzieci z rozpoznaniem niedrożności dróg żółciowych ma inną chorobę wątroby, naśladującą swoim obrazem klinicznym oraz charakterem uszkodzenia NDŻ? Co odpowiada za postęp choroby w grupie pacjentów, u których uzyskano prawidłowy pooperacyjny odpływ żółci i co decyduje o optymalnym momencie zabiegu operacyjnego?

W ciągu ostatniej dekady ogromny postęp i nacisk, szczególnie ze strony ośrodków amerykańskich na współpracę w ramach wielośrodkowych badań nad NDŻ pozwala mieć nadzieję, iż w najbliższych latach odkryte zostaną kolejne elementy niezbędne do ostatecznego wyjaśnienia patogenezy NDŻ. W chwili obecnej badania skupiają się głównie na biologicznych mechanizmach uszkodzenia wątroby, szczególnie na nieprawidłowej odpowiedzi zapalnej oraz uwarunkowaniu genetycznym. Próby ustalenia zewnętrznych czynników sprawczych jak na razie zeszły na drugi plan.

Piśmiennictwo:

1. Sokol RJ: Swiss Outcomes in Biliary Atresia: Are There Lessons to Be Learned? *J Pediatr Gastr Nutr*, 46: 238–240
2. Landing BH: Considerations of the pathogenesis of neonatal hepatitis, biliary atresia and choledochal cyst – the concept of infantile obstructive cholangiopathy. *Prog Pediatr Surg*, 1974; 6: 113–39
3. Pawłowska J: Dziecko z niedrożnością dróg żółciowych u progu XXI wieku. *Ped Pol*, 2000; 75(2): 99–102
4. Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH i wsp: Biliary Atresia: Current Concepts and Research Directions. Summary of a symposium. *Hepatology*, 1996; 23: 1682–92
5. Bezerra JA: Potential Etiologies of biliary atresia. *Pediatr Transplant*, 2005; 9: 646–51
6. Schweitzer P, Kerrmans J: Discordant findings in extrahepatic bile duct atresia in 6 sets of twins. *Z Kinderchir*, 1988; 43: 72–75
7. Hyams JS, Glaser JH, Leichtner AM i wsp: Discordance for biliary atresia in two sets of monozygotic twins. *J Pediatr*, 1985; 107: 420–22
8. Mack C, Sokol R: Unraveling the pathogenesis and etiology of biliary atresia. *Pediatr Res*, 2005; 57(5): 87R–94R
9. Rolleston HD, Hayne LB: A case of congenital hepatic cirrhosis with obliterative cholangitis (congenital obliteration of the bile ducts). *BMJ*, 1901; 1: 758–60
10. Tan CE, Driver M, Howard ER i wsp: Extrahepatic biliary atresia: a first trimester event? Clues from light microscopy and immunohistochemistry. *J Pediatr Surg*, 1994; 29: 808–14
11. Tan CE, Davenport M, Driver M, Howard ER: Does the morphology of the extrahepatic biliary remnants in biliary atresia influence survival? A review of 205 cases. *J Pediatr Surg*, 1994; 29(11): 1459–64
12. Tan CE, Moscoso GJ: The developing human biliary system at porta hepatis level between 11 and 25 weeks of gestation: A way to understanding biliary atresia. Part 2. *Pathol Int*, 1994; 44: 600–10
13. Vijayan V, Tan CE: Developing human biliary system in three dimensions. *Anat Rec*, 1997; 249: 389–98
14. Desmet VJ: Congenital diseases of intrahepatic bile ducts. Variations on the theme “ductal plate malformation”. *Hepatology*, 1992; 16: 1069–83
15. Lemaigre FP: Development of biliary tract. *Mech Dev*, 2003; 120: 81–87
16. Schmidt C, Bladt F, Goedecke S i wsp: Scatter factor/hepatocyte growth factor is essential for liver development. *Nature*, 1995; 373: 699–702
17. Stamatoglou SC, Enrich C, Manson MM, Hughes RC: Temporal changes in the expression and distribution of adhesion molecules during liver development and regeneration. *J Cell Biol*, 1992; 116: 1507–15
18. Knisely AS: Biliary tract malformations. *Am J Med Genet*, 2003; 122: 343–50
19. Clotman F, Lanoz VJ, Reber M i wsp: The one cut transcription factor HNF6 is required for normal development of the biliary tract. *Development*, 2002; 129: 1819–28
20. Coffinier C, Gresh L, Fiette L i wsp: Bile system morphogenesis defects and liver dysfunction upon targeted deletion of HNF1beta. *Development*, 2002; 129: 1829–39



21. Kohsaka T, Yuan ZR, Guo SX i wsp: The significance of human jagged 1 mutations detected in severe cases of extrahepatic biliary atresia. *Hepatology*, 2002; 36: 904–12
22. Mazziotti MV, Willis LK, Heuckeroth RO i wsp: Anomalous development of the hepatobiliary system in the INV Mouse. *Hepatology*, 1999; 30: 372–78
23. Yokoyama T, Copeland NG, Jenkins NA i wsp: Reversal of left-right asymmetry: A situs inversus mutation. *Science*, 1993; 260: 679–82
24. Shon P, Tsuchiya K, Lenoir D i wsp: Identification, genomic organization, chromosomal mapping and mutation analysis of the human INV gene, the ortholog of a murine gene implicated in left-right axis development and biliary atresia. *Hum Genet*, 2002; 110: 157–65
25. Bamford RN, Roesler E, Burdine RD i wsp: Loss-of-function mutations in the EGF-CFC gene CFC1 are associated with human left-right laterality defects. *Nat Genet*, 2000; 26: 365–69
26. Ware SM, Peng J, Zhu L i wsp: Identification and functional analysis of ZIC3 mutations in heterotaxy and related congenital heart defects. *Am J Hum Genet*, 2004; 74: 93–105
27. Broome U, Nemeth A, Hultcrantz R, Scheynius A: Different expression of HLA-DR and ICAM-1 in livers from patients with biliary atresia and Byler's disease. *J Hepatol*, 1997; 26: 857–62
28. Kobayashi H, Puri P, O'Brian DS i wsp: Hepatic overexpression of MHC class II antigens and macrophage-associated antigens (CD68) in patients with biliary atresia of poor prognosis. *J Pediatr Surg*, 1997; 32: 590–93
29. Nakada M, Nakada K, Kawaguchi F i wsp: Immunologic reaction and genetic factors in biliary atresia. *Tohoku J Exp Med*, 1997; 81: 41–47
30. Schreiber RA, Kleinman RE: Genetics, immunology and biliary atresia: an opening or a diversion? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1993; 16: 111–13
31. Mack CL, Tucker RM, Sokol RJ i wsp: Biliary atresia is associated with CD4+ Th1 cell mediated portal tract inflammation. *Pediatr Res*, 2004; 56: 79–87
32. Davenport M, Gonde C, Redkar R i wsp: Immunohistochemistry of the liver and biliary tree in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg*, 2001; 36: 1017–25
33. Dillon P, Belchis D, Tracy T i wsp: Increased expression of intracellular adhesion molecules in biliary atresia. *Am J Pathol*, 1994; 145: 263–67
34. Tracy TF Jr, Dillon P, Fox ES i wsp: The inflammatory response in pediatric biliary disease: macrophage phenotype and distribution. *J Pediatr Surg*, 1996; 31: 121–25
35. Urushihara N, Iwagaki H, Yagi T i wsp: Elevation of serum interleukin-18 levels and activation of Kupfer cells in biliary atresia. *J Pediatr Surg*, 2000; 35: 446–49
36. Bezerra JA, Tiao G, Ryckman FC i wsp: Genetic induction of proinflammatory immunity in children with biliary atresia. *Lancet*, 2002; 360: 1563–59
37. Shivakumar P, Campbell KM, Sabla GE i wsp: Obstruction of extrahepatic bile ducts by lymphocytes is regulated by INF-gamma in experimental biliary atresia. *J Clin Invest*, 2004; 114: 322–29
38. Rose N, Bona C: Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revised). *Immunol Today*, 1993; 14(9): 426–28
39. Vasiliauskas E, Targan S, Cobb L i wsp: Biliary atresia – an autoimmune disorder? *Hepatology*, 1995; 22: 87
40. Kerker N, Hadzic N, Davies ET i wsp: *De novo* autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Lancet*, 1998; 351: 409–13
41. Hernandez HM, Kovarik P, Whittington PF, Alonso EM: Autoimmune hepatitis as a late complication of liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001; 32: 131–36
42. Rosenthal P, Woolf GM, Tyan DB: A striking association between HLA-C and biliary atresia. *Gastroenterology*, 1995; 108: A1158
43. Silveira TR, Salzano FM, Donaldson PT, Mieli-Vergani G i wsp: Association between HLA and extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1993; 16: 114–17
44. Tanaka M, Ishikawa, T, Samaguchi M: The pathogenesis of biliary atresia in Japan: immunohistochemical study of HBV – associated antigen. *Acta Pathol Jpn*, 1993; 43: 360–66
45. Tarr PI, Haas JE, Christie DL: Biliary atresia, cytomegalovirus and age at referral. *Pediatrics*, 1996; 97(6 Pt 1): 828–31
46. Fishler B, Ernst A, Forsgren M i wsp: The viral association of neonatal cholestasis in Sweden: a possible link between cytomegalovirus infection and extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1998; 27: 57–64
47. Jevon JP, Dimmick JE: Biliary atresia and cytomegalovirus infection: a DNA study. *Pediatr Develop Pathology*, 1999; 2: 11–14
48. Fajer RB, Bruu A-L, Nordbo SA: Extrahepatic biliary atresia and viral involvement. *Pediatr Transplant*, 2005; 9: 68–73
49. Bangaru B, Morecki R, Glaser JH i wsp: Comparative studies of biliary atresia in the human newborn and reovirus-induced cholangitis in weanling mice. *Lab Invest*, 1980; 43: 456–62
50. Riepenhoff-Talty M, Schaeckel K, Clark HF i wsp: Group A rotaviruses produce extrahepatic biliary obstruction in orally inoculated newborn mice. *Pediatr Res*, 1993; 33 (4 Pt 1): 394–99
51. Morecki R, Glaser JH, Cho S i wsp: Biliary atresia and reovirus typ 3 infection. *N Engl J Med*, 1982; 307: 481–84
52. Brown WR, Sokol RJ, Levin MJ i wsp: Lack of correlation between infection with reovirus 3 and extrahepatic biliary atresia and neonatal hepatitis. *J Pediatr*, 1988; 113: 670–76
53. Riepenhoff-Talty M, Gouvea V, Evans MJ i wsp: Detection of group C rotavirus in infants with extrahepatic biliary atresia. *J Infect Dis*, 1996; 174: 8–15
54. Drut R, Drut RM, Gomez MA i wsp: Presence of human papillomavirus in extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1998; 27: 530–35
55. Drut R, Gomez MA, Drut RM i wsp: Human papillomavirus, neonatal giant cell hepatitis and biliary duct atresia. *Acta Gastroenterol Latinoam*, 1998; 28: 27–31
56. Domiati-Saad R, Dawson DB, Margraf LR i wsp: Cytomegalovirus and human herpesvirus 6, but not human papillomavirus, are present in neonatal giant cell hepatitis and extrahepatic biliary atresia. *Pediatr Dev Pathol*, 2000; 3: 367–73
57. Mason AL, Xu L, Guo Li i wsp: Detection of retroviral antibodies in primary biliary cirrhosis and other idiopathic biliary disorders. *Lancet*, 1998; 351: 1620–24
58. Klippel CH: A new theory of biliary atresia. *J Pediatr Surg*, 1972; 7: 651–54
59. Ho CW, Shioda K, Shirasaki K i wsp: The pathogenesis of biliary atresia: a morphological study of the hepatobiliary system and the hepatic artery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1993; 16: 53–60
60. Harper P, Plant JW, Linger DB: Congenital biliary atresia and jaundice in lambs and calves. *Aust Vet J*, 1990; 67: 18–22
61. Margaret CC, Winterford CM, Walker NI: Apoptosis. *Am J Surg Pathol*, 1997; 21: 88–101
62. Funaki N, Sasano H, Shizawa S i wsp: Apoptosis and cell proliferation in biliary atresia. *J Pathol*, 1998; 186: 429–33
63. Sokol RJ, M Devereaux, R Dahl, E Gumprich: "Let the bile be" Understanding Hepatic Injury in Cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006; 43: S4–9
64. Guicciardi ME, Gores GJ: Apoptosis: a mechanism of acute and chronic liver injury. *Gut*, 2005; 54: 1024–33
65. Mao-Meng T, Tsu-Ksung L, Fang-Ying K i wsp: Early stage of biliary atresia is associated with significant changes in 8-hydroxydeoxyguanosine and mitochondrial copy number. *J Pediatr Gastr Nutr*, 2007; 45: 329–34