الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الباثولوجيا والباثولوجيا الخلوية

التفريق باثولوجياً بين الرتق الصفراوي والأسباب الأخرى للركود الصفراوي: دراسة حالة ـ شاهد في مستشفى الأطفال الجامعي في دمشق

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية
في الباثولوجيا والباثولوجيا الخلوية

إعداد طالب الدراسات العليا

هشام احمد حافظ

إشراف

الدكتور أيمن صمون

المدرس في قسم التشريح المرضي
بكلية الطب ـ جامعة دمشق

2024م

نوقشت هذه الرسالة وأجريت بتاريخ / / /2024م

لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة

Approval

السيد الأستاذ الدكتور عميد كلية الطب البشري في جامعة دمشق

بعد الاطلاع على النسخة المعدلة المقدمة من قبل طالب الدراسات العليا، هشام حافظ بن احمد تبين أنه تم التقيد بكافة الملاحظات وتم إجراء كافة التصويبات المطلوبة.

أعضاء لجنة الحكم:

أ.د محمد إياد الشطي (عضواً)

أ.د وليد الصالح (عضواً)

م.د أيمن صمون (مشرفاً)

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي وقبولي:

1. أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصاً أو مضموناً خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2. أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم اقتباسه من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أو معهد تعليمي داخل أو خارج الجمهورية العربية السورية.

الاسم والتوقيع

شكر وتقدير Acknowledgment

الأستاذ الدكتور محمد إياد الشطي

على دأبه المستمر لجعلنا أطباء أفضل، والتشجيع والدعم منقطعي النظير سواءً في المسعى الأكاديمي أو المهني. كلي فخر بأنه كان المشرف على مشروع تخرجي في السنة السادسة، وهو اليوم عضو في لجنة الحكم لرسالتي، قابلني وقتها ويقابلني اليوم بذات الحماس، وذات الدعم والتوصية بتوخي الأمانة، وذات الثقة بأنه غرس في زملائي وفيَّ كل ما يطيب من القيم الإنسانية النبيلة، وأنبلها حب المعرفة، والسعي في طلب العلم. دمت لنا ذخراً ولك منا مطلق العرفان بالجميل.

المدرس الدكتور أيمن صمون

أتوجه لحضرته بصفته مشرف على هذا البحث بكل الشكر على حسن المتابعة منذ البحث عن فكرة للدراسة إلى أن أبصر البحث النور. أما بصفته معلم فأني مدين له بالكثير إذ تعلمت من الأستاذ أيمن المنهجية والموضوعية في العمل، ومحوريّة التجدد، والجمع بين الثبات على الرأي والقناعات والمرونة، ولا أبالغ لو قلت أنَّ حضرته كان سبباً من أسباب اختياري علم الأمراض التشريحي كمهنة. أتمنى لحضرتك أستاذ أيمن كل الخير ودوام الازدهار، وممتن أنا لكل ما قدمت لي على كل الصعد.

الأستاذ الدكتور وليد الصالح

الذي أتشرف بوجوده عضواً في لجنة الحكم، ورئيساً للقسم، ولحضرته كل الاحترام والتقدير والامتنان.

الدكتورة ديمة الشعار

كان لي الحظ أن أعمل وأتدرب كطالب دراسات تحت إشرافها المباشر. كانت ومازالت لا تتوانى في عطائها، تقدم لنا كل العون والدعم في مسيرتنا بكل صبر وهدوء وتواضع، ولها علي فضل لن أنساه ما حييت.

طاقم عمل مخبر التشريح المرضي في مشفى الأطفال الجامعي

جزيل الشكر والامتنان لكل المساعدة التي قدمت بلا تلكؤ وبأفضل صورة ممكنة، تهانيَّ الصادقة على دأبكم في عملكم، وصحوة ضمائركم، وأتمنى لحضراتكم دوام النجاح والتميّز.

ختاماً أتوجه بالشكر والتقدير والعرفان بالفضل لزملاءٍ كانوا خير سند لي طوال مرحلة الدراسات العليا، أخص بالذكر أصدقائي وعائلتي المصغرة أسماء وأحمد وعليا على كل التشجيع والمساعدة من غير حساب، أتمنى لهم كل التوفيق والخير في مساعيهم.

الإهداء

أهدي هذا العمل المتواضع إلى أبي حفظه الله، الذي علمني أول حرف، روى لي أول قصة، وربّاني على العمل الدؤوب في سبيل الخير. أدعو الله أن يوفقني إلى إسعاده بعملي، وما نجاحي إلا امتداد لما قدمه ويقدمه لي ولأخوتي من رعاية ومحبة يستوجبان أقصى الامتنان.

أهدي هذا البحث خصيصاً إلى أمي، التي ضحت بأحلامها لنحقق أحلامنا، إليها يرجع الفضل في كل ما وصلت وأصبو إليه على حد سواء، و لا هذه الصفحة الضئيلة ولا حتى عمري كله كافٍ لإيفائها حقها.

فهرس المحتويات Table of contents

	العنوان	رقم الصفحة
	الباب الأول: الدراسة النظرية	1
	الفصل الأول: التشكل الجنيني للطرق الصفراوية	2
	- تطور الأقنية الصفراوية داخل الكبد	2
	- تطور الطرق الصفراوية خارج الكبد	3
	- التنوع البنيوي-الوظيفي للطرق الصفراوية	5
	الفصل الثاني: التشريح النسيجي للكبد والطرق الصفراوية	6
	الفصل الثالث: استجابة الأقنية الصفراوية للأذية	15
	الفصل الرابع: الركود الصفراوي الولادي	16
	الفصل الخامس: الرتق الصفراوي Biliary Atresiea	19
	- لمحة عامة	19
	- وبائيات الرتق الصفراوي	20
	- عبء الرتق الصفراوي على النظام الصحي وحياة المريض الاجتماعية	22
	- الفيزيولوجيا المرضية للرتق الصفراوي	24
	- تشخيص الرتق الصفراوي- دور الخزعة الكبدية	28
	- مستجدات تشخيص الرتق الصفراوي	32
	- التحديات والثغرات الحالية في تشخيص الرتق الصفراوي	33
	- مقاربة نسيجية لخزعات الكبد عند الأطفال المصابين بالركود الصفراوي الولادي	31
	- التشريح المرضي للرتق الصفراوي Pathology of Biliary Atresia	35
	- التشخيص التفريقي للرتق الصفراوي	38
	- لمحة إنذارية	44
	الباب الثاني: الدراسة العملية	48
	الفصل الأول: مبررات وأهداف الدراسة	49
	الفصل الثاني: المواد والطرائق	50
	الفصل الثالث: نتائج الدراسة	58
	الفصل الرابع: مناقشة النتائج والمقارنة مع الدراسات العالمية	86
	الباب الثالث: الاستنتاجات والمقترحات والتوصيات	91

	الباب الرابع: الصور النسيجية من الدراسة الحالية	92
	الباب الخامس: المراجع	95

قائمة الجداول List of Tables

الجدول	الدلالة	رقم الصفحة
1	التشخيص التفريقي للركود الصفراوي الولادي	18
2	أشيع التلوينات النسيجية الخاصة في الممارسة الروتينية لخزعات الكبد واستعمالاتها	31
3	نظام Batts-Ludwig لتحديد درجة الالتهاب ومرحلة التليف في الكبد	33
4	نوع الرشاحة الالتهابية	56
5	النسبة المئوية للرتق الصفراوي حسب الجنس في العينة المدروسة	58
6	توزع الرتق الصفراوي على الفئات العمرية عند إجراء الخزعة المشخصة في العينة المدروسة	59
7	درجة الالتهاب في مجموعة الحالات	60
8	نوع الخلايا الالتهابية في مجموعة الحالات	62
9	مرحلة التليف في مجموعة الحالات	62
10	النسبة المئوية لوذمة المسافات البابية في مجموعة الحالات	63
11	النسبة المئوية للتكاثر القنوي في مجموعة الحالات	64
12	النسبة المئوية للسدادات الصفراوية في مجموعة الحالات	65
13	النسبة المئوية للركود القنيوي في مجموعة الحالات	66
14	النسبة المئوية للركود داخل الخلايا الكبدية في مجموعة الحالات	67
15	النسب المئوية لتشحم الكبد في مجموعة الحالات	68
16	النسبة المئوية للاستحالة بالخلايا العملاقة في مجموعة الحالات	69
17	النسبة المئوية للمتغير Cholate Stasis في مجموعة الحالات	69
18	تلخيص لتواتر المتغيرات النسيجية المدروسة عند مرضى الرتق الصفراوي	71
19	نسب الأرجحية والأهمية الإحصائية لقيم المتغيرات المتشعبة بالتحليل أحادي المتغيرات باستخدام Cochran's Q Test	80
20	نتائج الانحدار اللوجستي الشرطي (1)	81

21	نتائج الانحدار اللوجستي الشرطي (2)	81
22	نتائج الانحدار اللوجستي الشرطي (3)	82
23	حجم العينة، ومدة الدراسة والمتغيرات التي تم تقييمها وأكثر المتغيرات ارتباطاً بتشخيص الرتق الصفراوي في الدراسات المرجعية وهذه الدراسة	89

قائمة الأشكال List of Figures

الشكل	الدلالة	رقم الصفحة
1	تطور الأقنية الصفراوي داخل الكبد	2
2	تطور الطرق الصفراوية خارج الكبد	3
3	الخط الزمني للتشكل الجنيني للشجرة الصفراوية	5
4	التقسيم الوظيفي والبنيوي للفصيص الكبدي	7
5	صورة مجهرية للركود القنيوي (الأسهم) و أشباه الجيوب بالتلوين المناعي CD10	9
6	صورة بالمجهر الالكتروني والمجهر الضوئي تبين مسافاتDisse (الأسهم) والخلايا المحددة لأشباه الجيوب	10
7	مسافة بابية نموذجية فيها وريد بابي (PV) و شرين بابي (A) وقناة صفراوية (B) وأوعية لمفية (L)	11
8	شكل ترسيمي فراغي للمسافات البابية يوضح جريان الصفراء في الكبد	12
9	تغير ظهارة الأقنية الصفراوية حسب القطر من اسطوانية (*) في الأقنية الكبرى إلى مكعبة (الأسهم) في القنيات.	13
10	صورة نسيجية توضح الارتكاس القنوي	15
11	تصنيف Ohi للرتق الصفراوي حسب الامتداد التشريحي	20
12	توزع نسب حدوث الرتق الصفراوي عالمياً	21
13	النمط الصفراوي الانسدادي، تشير الأسهم إلى السدادات الصفراوية	29

14	التهاب الكبد الولادي، يشير السهم إلى تشكل الخلايا العملاقة في الكبد.	30
15	ندرة الأقنية الصفراوية، يلاحظ خلو المسافة البابية في الصورة من الأقنية والقنيات الصفراوية.	30
16	المنظر العياني للكبد والطرق الصفراوية المصابة بالرتق الصفراوي.	36
17	المظاهر المجهرية للرتق الصفراوي: A- التكاثر القنوي. B-تشمع صغير العقيدات. C- سدادات صفراوية.	37
18	المنظر العياني والمجهري لكيسات القناة الجامعة	40
19	الموجودات المجهرية في PNALD، الركودة في المراحل الباكرة (*) والتشحم في المراحل المتأخرة.	41
20	عوز Alpha-1-Antitrypsin، تشير الأسهم للتكاثر القنوي في المراحل الباكرة	42
21	تناذر Alagille ، يلاحظ غياب الأقنية في المسافات البابية بالتلوين الروتيني والمناعي بـCK7.	43

List of Abbreviation قائمة الاختصارات

الاختصار	الشرح
Sox9	SRY-Box Transcription Factor 9
BA	Biliary Atresia
MMP-7	Matrix Metalloproteinase-7
A1AT	Alpha-1-Antitrypsin
SMA	Smooth Muscle Actin
GGT	Gamma-Glutamyl Transferase
CEA	Cancer Embryonic Antigen
PASD	Periodic Acidic Schiff with Diacetase Digestion
PBC	Primary Biliary Cholangitis
PSC	Primary Sclerosing Cholangitis
INH	Idiopathic Neonatal Cholecystitis
EBV	Epstein-Barr Virus
HPV	Human Papilloma Virus
CMV	Cytomegalovirus
AST	Aspartate Aminotransferase
PKD1L1	Polycystin 1 Like 1
PNALD	Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease
DCDC2	Doublecortin domain-Containing protein 2
BASM	Biliary Atresia Splenic Malformation Syndrome
H&E	Hematoxylin and Eosin

الملخص

خلفية البحث:

يشتمل الركود الصفراوي الولادي على طيف واسع جداً من الأمراض تتراوح في شدتها من يرقان ولادي عابر إلى آفات تحتاج إلى إصلاح جراحي وزرع كبد. يمكن تصنيف الركود الصفراوي الولادي من حيث المنشأ إلى داخل كبدي وخارج كبدي أو انسدادي. عند كل مريض ركود صفراوي ولادي الأولوية في التشخيص والتدبير هي تحري الرتق الصفراوي، نظراً لكونه أشيع سبب انسدادي للركود، وأشيع سبب قابل للتصحيح الجراحي، وترتُّب عواقبَ سلبية سواءً عند اهمال التشخيص أو التشخيص الزائد للرتق الصفراوي على نوعية حياة الطفل المريض، لأنه يتطلب إجراء إجراءات تشخيصية باضعة، وجراحة كاساي كإجراء تلطيفي وزرع كبد كعلاج أخير وفي هذا السياق تلعب خزعة الكبد دوراً هاماً جداً في التشخيص والإنذار.

هدف البحث:

يهدف هذا البحث بشكل رئيسي إلى تحديد موجودات الخزعة الكبدية التي يشكل وجودها سمة نسيجية مميزة للرتق الصفراوي عن غيره من الآفات المسببة للركود الصفراوي الولادي، بالإضافة إلى توزع الرتق الصفراوي على الجنس والعمر.

المواد والطرائق:

تصميم الدراسة حالة–شاهد مع مطابقة، حجم العينة 228 مريضاً بالركود الصفراوي الولادي، 76 منهم مشخصون بالرتق الصفراوي و 152 مريضاً مشخصون بأسباب أخرى للركود الولادي كشواهد، والمطابقة للجنس والعمر عند أخذ الخزعة المشخصة بنسبة 2:1. تمت الدراسة بالاعتماد على متغيرات مجموعة بشكل راجع من خزعات الكبد بالإبرة والخزعات المفتوحة بين كانون الثاني 2010 و كانون الأول 2020 تم تحديد أكثر المتغيرات شيوعاً وارتباطاً بتشخيص الرتق الصفراوي على حد سواء، بالإضافة لتوزع أكثر المتغيرات ارتباطاً بالرتق على الفئات العمرية.

النتائج:

تسيطر التغيرات النسيجية المرضية في المسافات البابية على التغيرات البرانشيمية في الغالبية من حالات الرتق الصفراوي، إذ شوهد كل من التليف البابي والالتهاب البابي الخفيف الشدة دون فعالية تتجاوز الصفيحة المحددة أكثر في حالات الرتق نسبة للشواهد، كما يلاحظ التكاثر القنوي والوذمة في

المسافات البابية والسدادات الصفراوية البابية بتواتر أكبر على غرار المتغيرين السابقين و نسب أرجحية عالية، ويبدي التحليل إحادي المتغيرات باختبار Cochran's Q أن هذا الترافق هام إحصائياً ، أما التحليل متعدد المتغيرات أظهر أن الوذمة البابية والتكاثر القنوي والسدادات الصفراوية هي الأكثر ارتباطاً بشكل هام إحصائياً بتشخيص الرتق الصفراوي، وكانت هذه المتغيرات أكثر شيوعاً عند أخذ الخزعة المشخصة خلال الشهر الثاني من العمر.

الخلاصة:

في العينة المشمولة بالدراسة كان تواتر الرتق الصفراوي أكثر عند الذكور، وكان العمر الوسطي عند إجراء الخزعة المشخصة للرتق الصفراوي 2.7 شهراً .

إن وجود التكاثر القنوي والوذمة البابية والسدادات الصفراوية في الأقنية والقنيات البابية يرجح تشخيص الرتق الصفراوي عند الشك السريري، ويفرقه عن غيره من أسباب الركود الصفراوي الولادي غير الانسدادية، بينما يقترح وجود الالتهاب اللمفاوي المحصور في المسافات البابية والتكاثر القنوي ووجود واحد من الوذمة البابية أو السدادات الصفراوية الرتق الصفراوي كتشخيص يستلزم تأكيده استقصاءات إضافية. كما أن الالتهاب المخرب للبنية الفصيصية للكبد أي الذي يتجاوز الصفيحة المحددة، وتخرب الخلايا الكبدية وتنكسها وتشحمها والاستحالة بالخلايا العملاقة لا يرجح الرتق الصفراوي سبباً للركود الولادي، كما يشاهد التليف البابي والتليف الجسري بشكل أشيع عند مرضى الرتق ويزداد التليف الكبدي شدةً وتقدماً بالمرحلة مع تأخر العمر، لكن إذا أجريت الخزعة الكبدية بعمر أصغر من شهرين، ممكن أن تغيب بعض الموجودات النسيجية التي ترجح الرتق الصفراوي كتشخيص.

كلمات رئيسية(مفتاحية): الركود الصفراوي الولادي، الرتق الصفراوي، باثولوجيا الكبد

الجزء التمهيدي

1- المقدمة:

يعرف الركود الصفراوي على أنه الحالة التي يضطرب فيها إنتاج الصفراء من الخلايا الكبدية أو إطراحها عبر الأقنية الصفراوية داخل أو خارج الكبد، مما يسبب تراكمها ضمن الخلايا الكبدية والأقنية الصفراوية. ينتج عن ذلك اضطراب في إطراح وامتصاص المواد المعتمدة على الصفراء ويصنف الركود الصفراوي عند الأطفال إلى ركود صفراوي ولادي، وركود طفلي باكر أو متأخر، وهو من وجهة نظر فيزيولوجية مرضية يكون إما لأسباب داخل الكبد، أو خارجه وقد ينتج عن الركود الصفراوي قصور كبدي مزمن يستلزم الزرع، أو ينتهي بالوفاة، وهنا تبرز ضرورة التشخيص الباكر وتحديد العامل المسبب (D'Amato G et al., 2016)

يشكل الرتق الصفراوي أشيع سبب خارج كبدي للركود الصفراوي عند الأطفال، إذ أنه مسؤول وحده عن (35-41)% من الحالات (Götze et al., 2015)، كما أنه أشيع سبب لليرقان الطفلي القابل للتصحيح الجراحي. يبدي الرتق الصفراوي تفاوتاً واضحاً في معدلات الوقوع عالمياً لأسباب غير مفهومة بعد مع أرجحية للقارة الآسيوية ومنطقة المحيط الهادي، بمعدل 1 إلى 15000 من كل ولادة حية في الولايات المتحدة ، مقارنةً بمعدل 1 إلى 5000 في تايوان(Vij & Rela, 2020)

تعد خزعة الكبد بالإبرة الدقيقة عبر الجلد من أهم الوسائل التشخيصية الأوليّة لتفريق الرتق الصفراوي عن غيره من أسباب الركود، وماتزال إلى الآن الوسيلة التشخيصية الأولى في العديد من المراكز ومشافي الأطفال العالمية، وهي قادرة على تشخيص الرتق الصفراوي في 85-97% من الحالات.

2- مشكلة البحث:

يشكل الرتق الصفراوي الأولوية التشخيصية الكبرى عند مقاربة الأطفال المصابين بالركود الصفراوي الولادي، ولهذا المرض تظاهرات مخبرية وشعاعية متفاوتة مما يجعل التقييم النسيجي ضرورياً للتشخيص ومن ثم الإنذار، وبالتالي لابد من تحري التبدلات النسيجية التي تساهم في زيادة دقة تشخيص الرتق الصفراوي بالخزعة الكبدية.

3- تساؤلات البحث:

ماهي التبدلات النسيجية المرضية الأكثر ترابطاً مع الرتق الصفراوي وتميّزه عن غيره من أسباب الركود الصفراوي عند الأطفال؟

4- الفرضية البحثية:

يقوم هذا البحث على فرضية أنه بالمقارنة بين الموجودات النسيجية للرتق الصفراوي ودونه من أسباب الركود الصفراوي الولادي، يمكن تحري سمات نسيجية يقترح وجودها الرتق الصفراوي سبباً للركود الصفراوي الولادي.

5- مسلمات البحث:

للموجودات النسيجية في الخزعة الكبدية دور مثبت في مساعدة الطبيب السريري على تحديد سبب الركود الصفراوي الولادي والمساعدة في نفي الرتق الصفراوي أو تأكيده في حال الشك السريري.

6- الهدف من البحث:

يهدف هذا البحث إلى التمييز بين الرتق الصفراوي والأسباب الأخرى للركود الصفراوي عند الأطفال بالاعتماد على التبدلات الباثولوجية النسيجية في خزعات الكبد، إذ سيتم من خلالها تحديد المتغيرات النسيجية للأسباب المختلفة للركود بشكل تفاضلي، وصولاً إلى جملة من المظاهر النسيجية التي يقترح –على الأقل– وجودها الرتق الصفراوي كتشخيص.

7- أهمية البحث:

تأتي أهمية البحث من كون الرتق الصفراوي سبباً مهماً من أسباب الركود الصفراوي الولادي، مهماً سواءً لشيوعه كسبب للركود أو لتبعاته المرضية أو العلاجية; إذ يتطلب علاجه إجراء جراحة كاساي وزرع الكبد فيما بعد. لذا يعتبر تشخيص الرتق الصفراوي في الجمهرة المدروسة أولويةً لا يجب إغفالها، كما أن التشخيص الخاطئ يعرّض الطفل للخضوع لاختبارات تشخيصية وخيارات علاجية باضعة ومكلفة. وعلى صعيد آخر فإن الممارسة الطبية الحالية تعتمد على مقاربة المريض عبر فريق متعدد الاختصاصات (MDT) ولهذه الدراسة دور في حث المشرح المرضي على التواصل الجيد مع زملائه

المشرفين على حالة الطفل المريض، و تحسين نوعية هذا التواصل من خلال حسن صياغة التقرير النهائي للخزعة بشكل يوجه الاستقصاءات الطبية التالية في الاتجاه الصحيح.

8- مبررات البحث:

يبرَّر هذا البحث بالدور الرئيسي لخزعات الكبد في مقاربة الركود الصفراوي عند الأطفال، والتشابه النسيجي بين الرتق وطيف واسع من الآفات الكبدية الركودية، وتبعات تشخيص الرتق الصفراوي أو إغفاله على حالة المريض الصحية والمادية، بالإضافة للتفاوت العالمي في وبائيات الرتق الصفراوي، مما يستلزم تحضير قاعدة بيانات محلية، أساساً لمزيد من الدراسات المستقبلية.

9- محدوديات البحث:

اعتمد البحث على إعادة قراءة السلايدات المجهرية الملونة تلويناً روتينياً و التلوينات الخاصة المطبقة دون تطبيق تلوينات خاصة مساعدة جديدة كما لم يتم اللجوء للتلوينات المناعية، وتضيف هذه الوسائل النسيجية المساعدة دقة أكثر وموضوعية أكبر للقراءة المجهرية، كما أن كون تصميم البحث راجع، لم تتوافر عينات للفحص العياني للطرق الصفراوية والمرارة عند المرضى المصابين بالرتق.

10- منهج البحث وأدواته:

أجري البحث في مشفى الأطفال الجامعي، وهو دراسة حالة-شاهد مع مطابقة تستهدف جمهرة الأطفال المصابين بركود صفراوي ولادي تعدادها 228 مريضاً بين كانون الثاني 2010 وكانون الأول 2020، مؤلفة 76 مريضاً مشخصاً بالرتق الصفراوي و 152 مريضاً مشخصين بأسباب أخرى للركود الصفراوي، والمطابقة حسب الجنس والعمر وبنسبة 2:1، بشكل راجع و بالاعتماد على السلايدات المجهرية المحفوظة في أرشيف مخبر التشريح المرضي والمعلومات المتوافرة في سجل المرضى.

- معايير الاشتمال:

1- أن يكون التشخيص قائماً على الاستقصاءات السريرية المجراة تلازماً وتوافقاً مع نتيجة التشريح المرضي لخزعة الكبد في مخبر التشريح المرضي في مشفى الأطفال.

2- أن تسمح الخزعة بتقييم وافٍ للمتغيرات المدروسة، وبالعودة إلى الأدب الطبي اختير أن يكون أكبر بعد للعينة سواءً خزعة بالإبرة أو خزعة مفتوحة لا يقل عن 4 ملم، وأن تحوي

العينة على 5 مسافات بابية على الأقل. وبما أن الدراسة راجعة، والمرضى مثبت تشخيصهم بوسائل متممة، والدراسة غير معنية بتقييم الكفاءة التشخيصية لخزعات الكبد، فالشرط الثاني (عدد المسافات) يمكن أن يتبدل حسب كل ما سبق.

3- في حال كان للمريض الواحد عدة خزعات، تؤخذ الخزعة الأقدم القابلة للتقييم، نظراً لترقي المرض المدروس اعتماداً على الزمن.

- معايير الاستبعاد:

1- العينات ذات القيمة التشخيصية الزهيدة، كغياب المسافات البابية تماماً، أو الخزعات السطحية أو الخزعات سيئة التحضير المخبري بشكل غير قابل للإصلاح بإعادة التحضير.

2- وجود التشمع الكبدي (التليف مرحلة 4 حسب السلم المعتمد والسابق إيضاحه في القسم النظري) وذلك حرصاً على موضوعية البحث، إذ نظراً لكون التشمع نتيجةً نهائية لكل أمراض الكبد المزمنة تفقد الموجودات النسيجية حساسيتها ونوعيتها.

3- أن تُحال الخزعة للقراءة في مخبر خارجي، لأن ذلك يحول دون تقييم الصورة النسيجية.

4- العينات الواردة إلى المخبر كاستشارة خارجية وغير المقبولة في مشفى الأطفال بإضبارة، نظراً لغياب المعطيات السريرية واسترداد أهل الطفل المادة التشخيصية من بلوكات شمع وسلايدات بعد صدور التقرير النهائي.

11- الدراسات المرجعية:

في دراسة (Russo et al., 2016) الأميركية، تم تقييم 227 خزعة كبدية من أطفال للتفريق بين الرتق الصفراوي وغيره من الاضطرابات الركودية عند الأطفال وحققت كل المتغيرات النسيجية التالية: السدادات الصفراوية والوذمة في الطرق البابية والتكاثر القنوي أعلى نسب أرجحية تتنبأ بالرتق الصفراوي كتشخيص دوناً عن غيره، لكنها لم تشتمل على خزعات الكبد الجراحية.

أما دراسة (Kandil et al., 2016) المصرية التي أجريت بشكل راجع على 61 طفلاً ، 32 منهم مشخص بالرتق الصفراوي، جمعت بين السمات السريرية والنسيجية أيضاً ، وخلصت إلى أن ضخامة الكبد، والبراز الحَوّاري (clay stool) وعطالة المرارة هي أفضل المشعرات التنبؤية بالرتق، أما نسيجياً كان التليف الجسري والتكاثر القنوي والوذمة البابية والسدادات الصفراوية أكثر وضوحاً عند مرضى الرتق الصفراوي.

قامت دراسة تركية أيضاً (Gürünlüoğlu et al., 2022) باستقصاء السمات النسيجية المميزة للرتق الصفراوي باستخدام المجهر الالكتروني والضوئي. كشف المجهر الالكتروني ظهور علامات أذية خلايا كبدية مع إزمان الإصابة، أما التقييم بالمجهر الضوئي كان تليف المسافات البابية وتوذمها والسدادات الصفراوية أهم صفات الرتق الصفراوي إحصائياً .

أما دراسة (Halder et al., 2023) في الهند، المجراة على 87 طفلاً ، 28 منهم مشخصون بالرتق، وجدت أن الالتهاب البابي بالعدلات والسدادات الصفراوية والتكاثر القنوي أكثر الموجودات النسيجية ارتباطاً بالرتق، إضافة إلى إيجابية التلوين المناعي النسيجي CK7 في التكاثر القنوي.

12- مكونات البحث:

ينطوي البحث على خمسة أبواب موزعة كما يلي:

الباب الأول: القسم النظري، مؤلفاً من خمسة فصول:

الفصل الأول: التشكل الجنيني للطرق الصفراوية

الفصل الثاني: التشريح النسيجي للكبد والطرق الصفراوية

الفصل الثالث: استجابة الأقنية الصفراوية للأذية

الفصل الرابع: الركود الصفراوي الولادي

الفصل الخامس: الرتق الصفراوي

الباب الثاني: الدراسة العملية ويتكون من أربعة فصول:

الفصل الأول: مبررات وأهداف الدراسة

الفصل الثاني: المواد والطرائق

الفصل الثالث: نتائج الدراسة

الفصل الرابع: مناقشة النتائج والمقارنة مع الدراسات العالمية

الباب الثالث: الخاتمة، ويشمل الاستنتاجات والمقترحات والتوصيات الناتجة عن البحث

الباب الرابع: الصور النسيجية من الدراسة الحالية

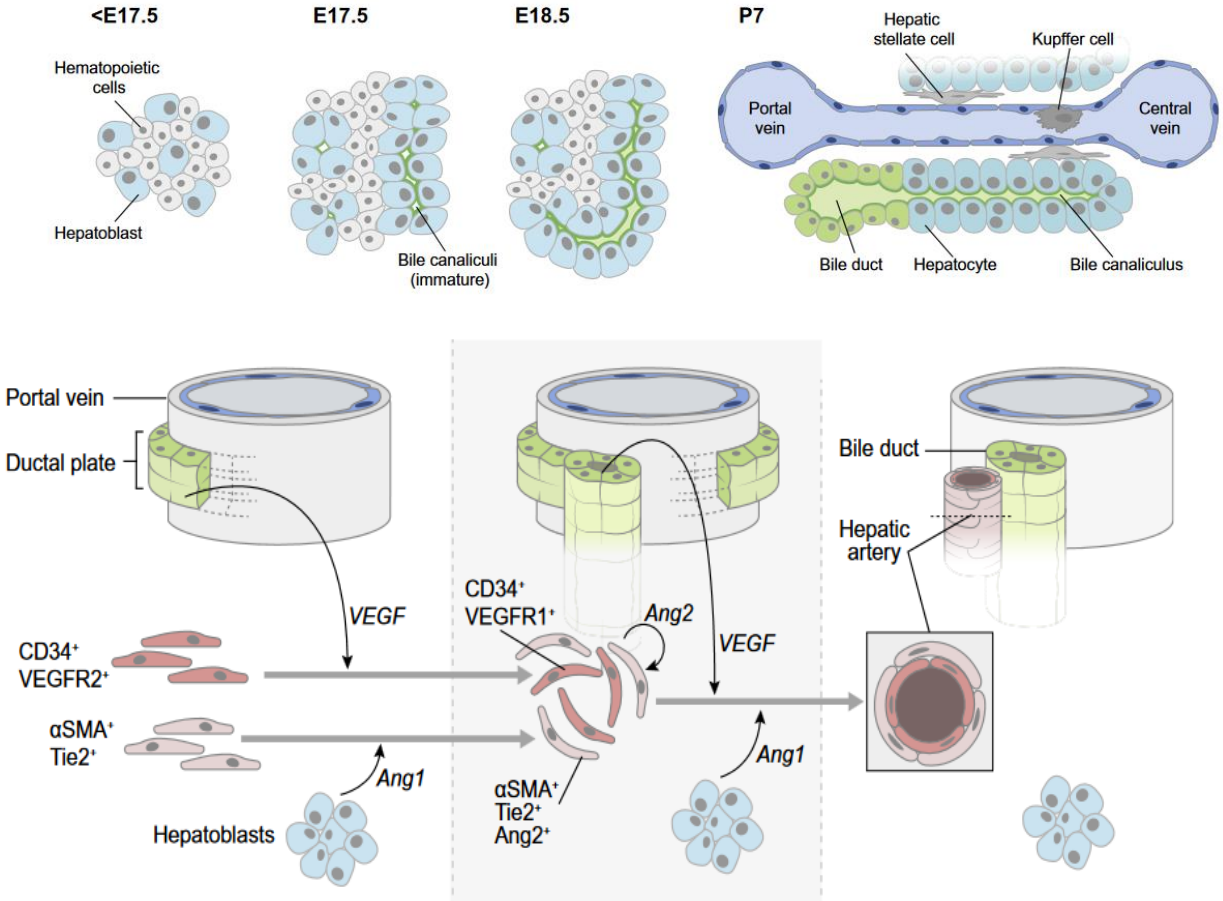
الباب الخامس: المراجع

القسم النظري

الفصل الأول : التشكل الجنيني للطرق الصفراوية:

تطور الأقنية الصفراوية داخل الكبد:

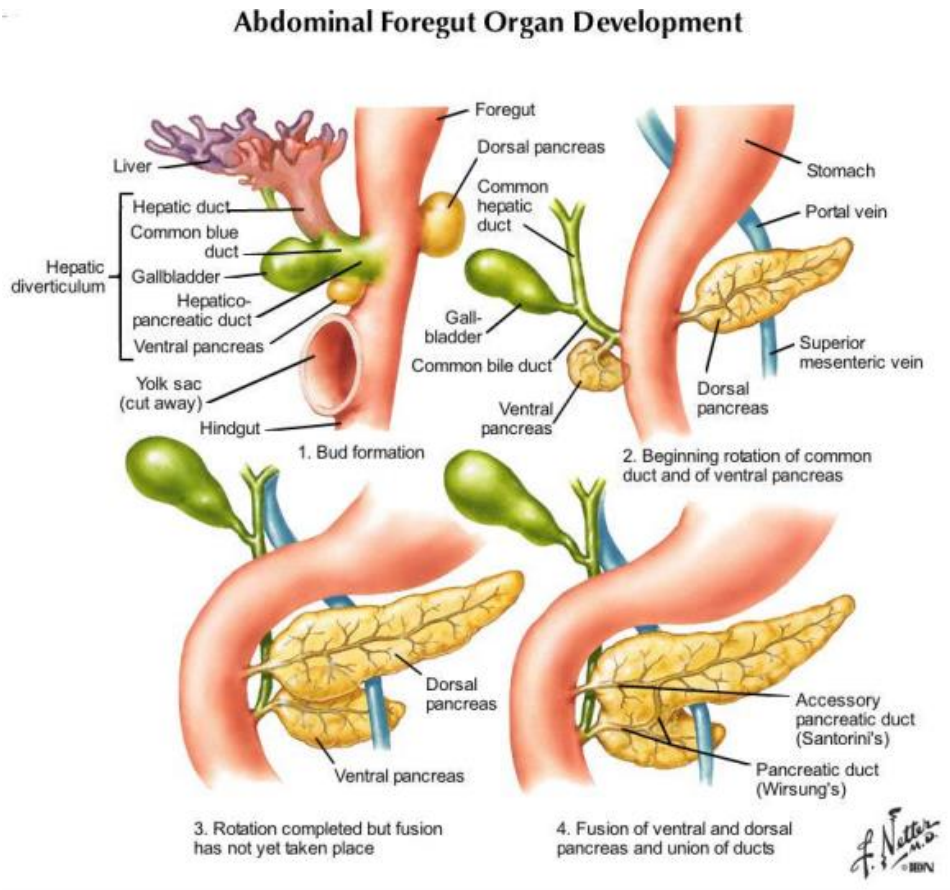
يبدأ تطور الأقنية الصفراوية داخل الكبد من سرة الكبد تجاه الفصوص المحيطية، تصطف بدايةً الخلايا الصفراوية حول النسيج المتوسطي حول البابي مشكلةً صفيحة قنوية شبه مستمرة وسرعان ما تظهر فيها لمعات محاطة بخلايا صفراوية من الجانب البابي وبخلايا شبيهة بالأورمات الكبدية من الجانب البارانشيمي، وحين تأخذ الأقنية بالنضج– أي عند نموها على طول الوريد تجاه محيط الفص– تتمايز الخلايا الشبيهة بالأورمات الكبدية إلى خلايا صفراوية، عندها تصبح الأقنية الصفراوية محاطة كلياً بخلايا صفراوية، ويكون نمو الأقنية متقطعاً إذ تكوّن الصفيحة القنوية لمعات صغيرة تتصل مع بعضها تدريجياً وبالتوازي تتشكل ضفيرة قنوية حول وريدية تنتهي إلى شبكة كثيفة من النبيبات الصغيرة المرتبطة بقناة أو قناتين.(Ober & Lemaigre, 2018)



الشكل(1): تطور الأقنية الصفراوي داخل الكبد

تطور الطرق الصفراوية خارج الكبد:

لا تُشتق الأقنية الصفراوية خارج الكبد من الكبد، عوضاً عن ذلك فهي ذات منشأ مشترك مع الوجه البطني للبنكرياس وتتطور كنمو طولاني للأديم الباطن، ويحيط غموضٌ بكيفية تفاغر الأقنية الصفراوية داخل وخارج الكبد، لكن يحتمل أنه الأجزاء القاصية من الطرق خارج الكبد تنمو إلى داخل السرة بشكل بسيط ويحتمل أن تنشأ أكبر الأقنية الصفراوية السريّة عند البالغين من الشجرة الصفراوية خارج الكبدٍ. يدعم ذلك ملاحظة تعطيل التعبير عن Sox4 و Sox9 في الأورمات الكبدية مما يحفظ تشكل الأقنية السريّة وينهي تشكل الأقنية المحيطية، أي أن للأقنية السريّة والخارج كبدية أرضية مشتركة من التعبير المورثي.(Ober & Lemaigre, 2018)



الشكل(2): تطور الطرق الصفراوية خارج الكبد

كما ينظم عامل الانتساخ SOX9 تطور الأقنية الصفراوية، فهو يساهم أيضاً في ترميم وتليف الكبد: في الحالات الطبيعية تكون مورثة SOX9 صامتة وعند حدوث أذية كبدية انسدادية، تتكاثر الخلايا الصفراوية الارتكاسية (ما يعرف بالتفاعل القنيوي) مفرزةً عدة سيتوكينات معززة للالتهاب تسبب تفعيل التعبير عنSOX9 مما يغير سلوك الخلايا الكبدية الناضجة والجذعية إذ يفعل هذا العامل بدوره جينات مسؤولة عن انتاج اللحمة خارج الخلوية مما يؤدي إلى توضع الكولاجين خارج الخلايا. تظهر دراسة العربي وزملاؤه المجراة على 42 طفلاً مصابين بالرتق الصفراوي بالمقارنة مع 28 حالة ركود صفراوي لأسباب أخرى أن التعبير عن SOX9 في الخلايا المساهمة بالتفاعل القنوي وُجد بنسبة 100% عند مرضى الرتق الصفراوي، و تتناسب درجة التعبير طرداً مع ترقي التليف.(El-Araby et al., 2021)

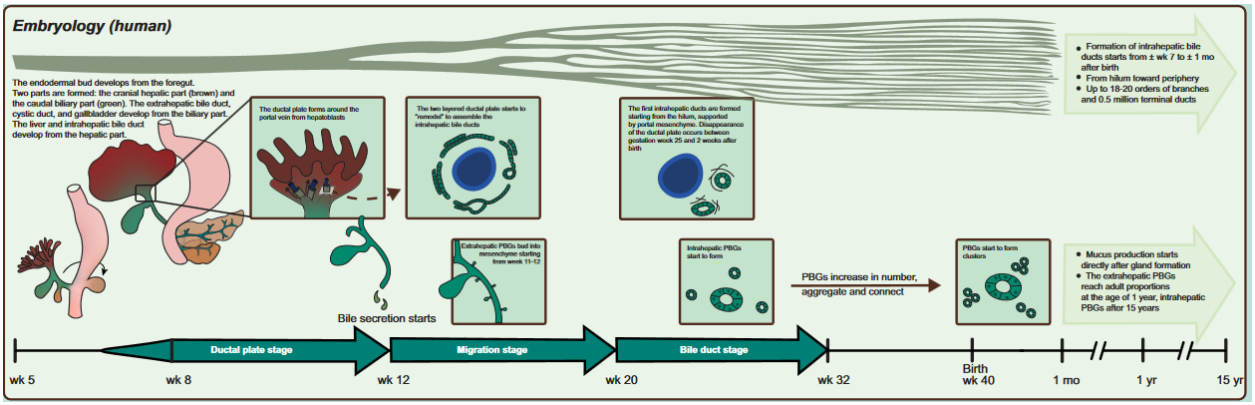
التنوع البنيوي-الوظيفي للطرق الصفراوية:

على الرغم من المقاربة الاعتيادية للكبد والطرق الصفراوية كعضو واحد، تتفرد الشجرة الصفراوية بهوية تطورية وبنوية وجنينية خاصة متنوعة، على امتداد محوريها الداني-القاصي والشعاعي. تمثل القنيات بين الخلايا الكبدية النهاية الدانية للطرق الصفراوية وهي تفضي إلى قنوات هيرنغ الحاوية خلايا سليفة، حيث تقابل الخلايا الصفراوية الخلايا الكبدية بشكل ملاصق. تتدفق الصفراء من من أقنية هيرنغ إلى القنيات التي يبلغ قطرها 15 ميكروناً ثم عبر شبكة متداخلة من الأقنية الأكبر قطراً إلى العفج. يحف هذا الطريق تغايراً في طبيعة الخلايا الصفراوية: تبطن الأقنية بين الفصيصات والأقنية الحاجزية خلايا صفراوية صغيرة بينما تغطي الأقنية الأكبر داخل الكبد إلى القناة الصفراوية المشتركة خلايا أكبر. مع ازدياد قطر القناة تزداد نسبة السيتوبلازما إلى النواة وتصبح الخلايا لصفراوية مستجيبة هرمونياً ويتعاظم دور الخلايا الصفراوية المعدل لتركيب الصفراء كما يتزايد عدد الغدد حول الأقنية الصفراوية بما فيها المفرزة للمخاط. يؤازر هذا التعقيد المتصاعد في الطريق الصفراوي تعقيدٌ على صعيد التوعية والتعصيب إذ تأوي النهاية البعيدة من القناة المرارية ضفيرة وعائية ثلاثية الطبقات تحيط بالغدد. أما على المحور الشعاعي يشاهد تنوعاً من حيث النمط الخلوي المبطن للمعة باتجاه عمق الجدار حيث الغدد المحيطة

بالأقنية الصفراوية، من خلايا مفرزة للمخاط انتقالاً لعنبات إفرازية مصلية ومن خلايا صفراوية ناضجة إلى خلايا جذعية.(De Jong et al., 2021)

يعكس هذا التنوع البنيوي تنوعاً وظيفياً بطبيعة الحال وقدرة على تحمل الأذية. تكون الخلايا الصفراوية الصغيرة أكثر مقاومةً للأذى وأكثر قدرةً على التكاثر والتمايز وبالتالي استبدال الخلايا الأكبر، ويتضح ذلك إثر إجراء ربط القناة الصفراوية عند فئران التجارب. كما تشارك الغدد حول الطرق الصفراوية على المحور الشعاعي في الترميم، نظراً لكون الخلايا الجذعية ذات المنشأ الأديمي الباطن أقل تأثراً بالأذية وأكثر تحملاً لنقص الأكسجة من نظيراتها الناضجة.(De Jong et al., 2021)

يهيئ لهذا التنوع الوظيفي– البنيوي تنوعٌ في المنشأ الجنيني أيضاً ، إذ تتطور الطرق الصفراوية خارج الكبد بدءاً من بنية قمعية الشكل تنشأ من المعي الأمامي حوالي الأسبوعين 3–4 من الحمل وتتبارز داخل النسيج المتوسطي للحجاب المستعرض، تحتوي هذه البنية في قطبها الرأسي أورومات كبدية تمثل بادئة تتمايز تجاه الخلايا الكبدية والخلايا الظهارية الصفراوية. بيد أن الطرق الصفراوية داخل الكبد تتطور بصورة مستقلة خلال عملية معقدة عمادها الصفيحة الصفراوية المحيطة بفروع الوريد الباب خلال الأسبوعين 7–8 من الحمل. تتسبب أسواء التطور عند بعض نقاط هذه العملية ببعض أشكال الرتق الصفراوي–تناذر الرتق



الشكل(3): الخط الزمني للتشكل الجنيني للشجرة الصفراوية

الصفراوي وتشوه الطحال تحديداً .(Muntean & Davenport, 2022)

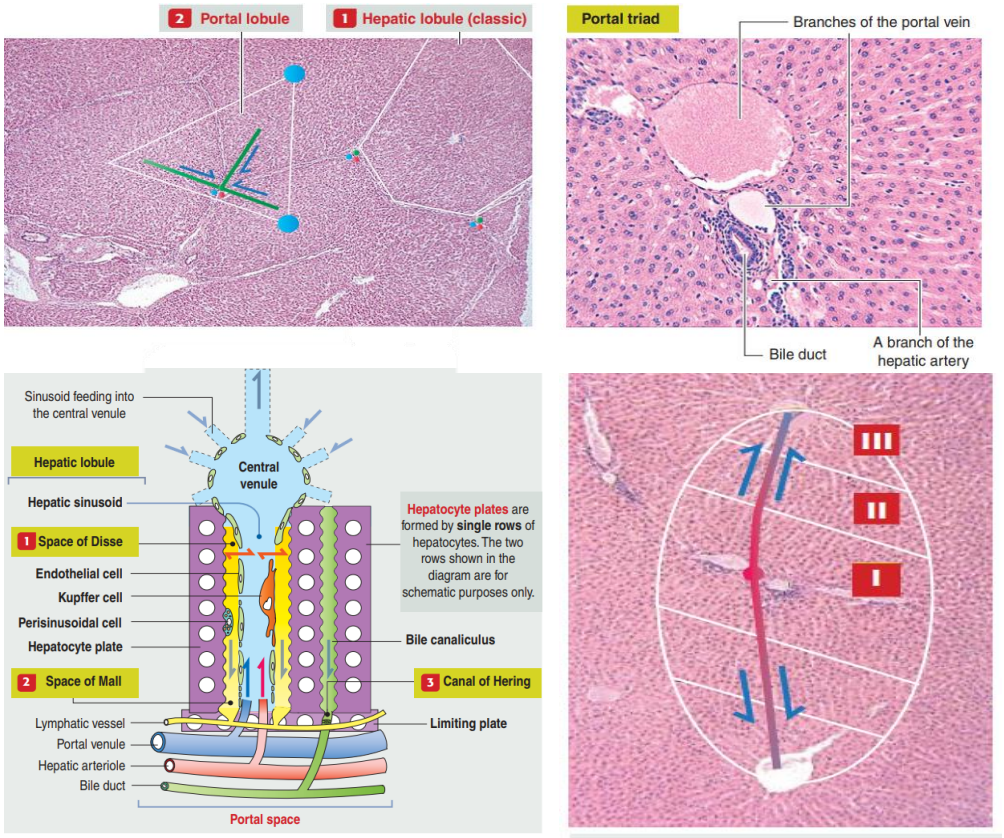
من البديهي إذاً إزاء هذا التغاير في المنشأ والبنية والوظيفة أن تتظاهر اعتلالات الطرق الصفراوية في مواقعَ محددة من الشجرة الصفراوية، على سبيل المثال التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي يصيب الأقنية الكبيرة، كما هو الحال في اعتلالات الطرق الصفراوية ذات السبب الإقفاري، أما الرتق الصفراوي يبدأ من الطرق الصفراوية خارج الكبد، بينما يميز تناذر Alagille ندرة الأقنية الصفراوية بين الفصيصات. (De Jong et al., 2021)

الفصل الثاني: التشريح النسيجي للكبد والطرق الصفراوية:

يشمل التنظيم البنيوي للكبد عناصر برانشيمية وخلالية وقنوية ووعائية تماشياً مع وظائف الكبد المتعددة ومركزه كصلة وصل بين السبيل الهضمي وباقي الجسم. تتمثل الوحدة الوظيفية الكبدية بالفصيص الكبدي، أو عوضاً عن ذلك السنخ الكبدي حسب تعريف Rappaport، وهي بنية منتظمة ثلاثية الأبعاد يتدفق فيها الدم بدءاً من محور مركزي يشكله الوُرَيد البابي والشُرَيّن البابي في المسافات البابية، إلى أشباه الجيوب ومنها يفرغ إلى عدة وُرَيدات كبدية انتهائية محيطية. أما الفصيص الكبدي يتألف من وُرَيد مركزي وارد وحبال من خلايا كبدية تصطف شعاعياً منتهية بعدة مسافات بابية. بناءً عليه، من منظور ثنائي الأبعاد، يشغل السنخ الواحد أجزاءَ من عدة فصيصات متجاورة. تبلغ الأسناخ 560 إلى 1050 ميكرو متر طولاً و 300 إلى 600 ميكرو متر عرضاً . مازال يستعمل تقسيم الفصيص الكبدي إلى نقاط علام مركزية و متوسطة و حول بابية بشكل اعتيادي. لكن أسناخ Rappaport أكثر قبولاً عموماً. يقسم السنخ إلى مناطق(zones) 1-2-3 وفقاً لتناقص الأكسجة النسيجية وزيادة الأهبة للأذيات الإقفارية والدوائية: تكون الخلايا الكبدية في zone1 الأقرب للمسافة البابية و تكافئ المنطقة حول البابية في الفصيص أما zone2 فهي تماثل المنطقة المتوسطة و zone3 هي المنطقة المركزية المشتركة بين عدة فصيصات. (Mills, 2020)

تسير الفروع الوعائية الانتهائية التي تحمل المواد اللازمة للتغذية والاستقلاب للأسناخ بمحاذاة الأقنية الصفراوية الانتهائية التي تفرغ النواتج الإفرازية للسنخ نفسه. تشكل هذه الأوعية ضفيرة وعائية حول الأقنية البابية، لذلك الوحدة البنيوية والإفرازية والوظيفية متأصلة في السنخ نتيجة لنظام الجريان الدموي هذا، وتفسر التغايرية الاستقلابية و في مدروج الأكسجة وتوزع الأنزيمات عبر المناطق الثلاثة التوزع النطاقي لأذية الكبد

المحدثة بالإقفار أو المواد السامة، إذ تكون المنطقة الثالثة هي الأكثر تأثراً .(Mills, 2020)



الشكل(4): التقسيم الوظيفي والبنيوي للفصيص الكبدي

الخلايا الكبدية:

تُرتَّب الخلايا الكبدية في صفائح شبيهة بالأسفنج بسماكة خلية واحدة بالحالة الطبيعية عند البالغين (الأطفال؟) يفصل بينها أشباه جيوب يجري فيها الدم من المسافات البابية إلى الوريدات الانتهائية. ويتراجع هذا الانتظام بالاصطفاف بالابتعاد عن الوريدات المركزية ليصبح الاصطفاف الحبلي الشعاعي أقل وضوحاً إذ تكون الخلايا الكبدية حول البابية متراصّة أكثر وأصغر من باقي الخلايا البرانشيمية و تتلون نواها بشكل أغمق وتكون هيولاها محبة للأساس أكثر.(Mills, 2020)

تشكل المنطقة حول البابية أيضاً الحجرة المسؤولة عن ترميم الكبد، وتنضم الخلايا التي تحد المسافات البابية مباشرةً لتشكل صفاً خلوياً يعرف بالصفيحة المحددة، ويعد تخريب هذه الصفيحة بفعل الالتهاب والنخر أو الموت الخلوي المبرمج علامة مميزة لالتهاب الكبد المزمن تعرف اصطلاحاً piecemeal necrosis/interface hepatitis.(Mills, 2020)

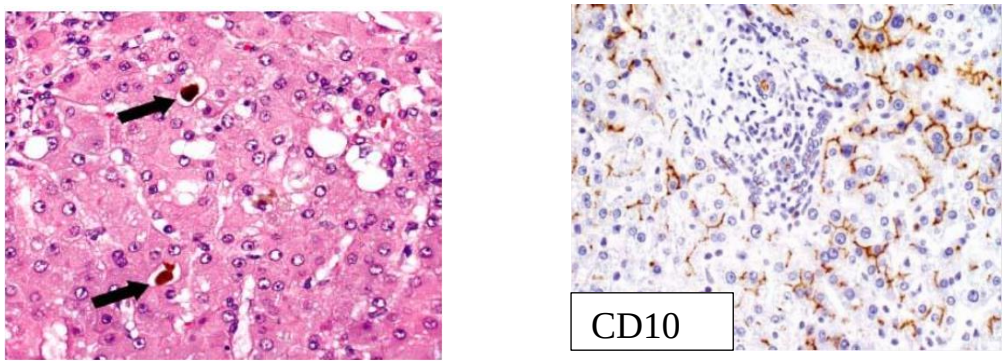
أما عند الأطفال إلى عمر 5 أو 6 سنوات تكون الخلايا الكبدية موحدة الشكل ومرتبة في صفائح بسماكة خليتين بشكل طبيعي، على النقيض وجود صفائح بسماكة خليتين أو تشكل الزهيرات أو زيادة الفعالية الانقسامية عند البالغين تشير إلى ترميم برانشيمي.

الأقنية الصفراويةcanaliculi:

هي مسافات بين الخلايا الكبدية بقطر ميكرو متر واحد تقريباً تتشكل من تقابل حواف أنصاف أقنية مصفوية من خليتين إلى ثلاث خلايا كبدية متجاورة، ويصعب تمييز هذه البنى بالمجهر الضوئي مالم تتمدد بفعل الركود

الصفراوي البرانشيمي، مترافقةً بتشكل زهيرات كبدية. تشكل هذه القنيات شبكة في مركز الصفائح الكبدية يمكن تمييزها بالتلوين المناعي النسيجي بأضداد CEA عديد المناسل وCD10. يعد الغشاء القنيوي للخلايا الكبدية محلّاً لعدة بروتينات صفراوية مسؤولة عن تشكيل وجريان الصفراء في الكبد، وتؤدي العيوب الوراثية فيها إلى عدة

متلازمات ركود صفراوي داخل كبدي تعرف باسم الركود الصفراوي داخل الكبدي العائلي المترقي Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis.(Mills, 2020)



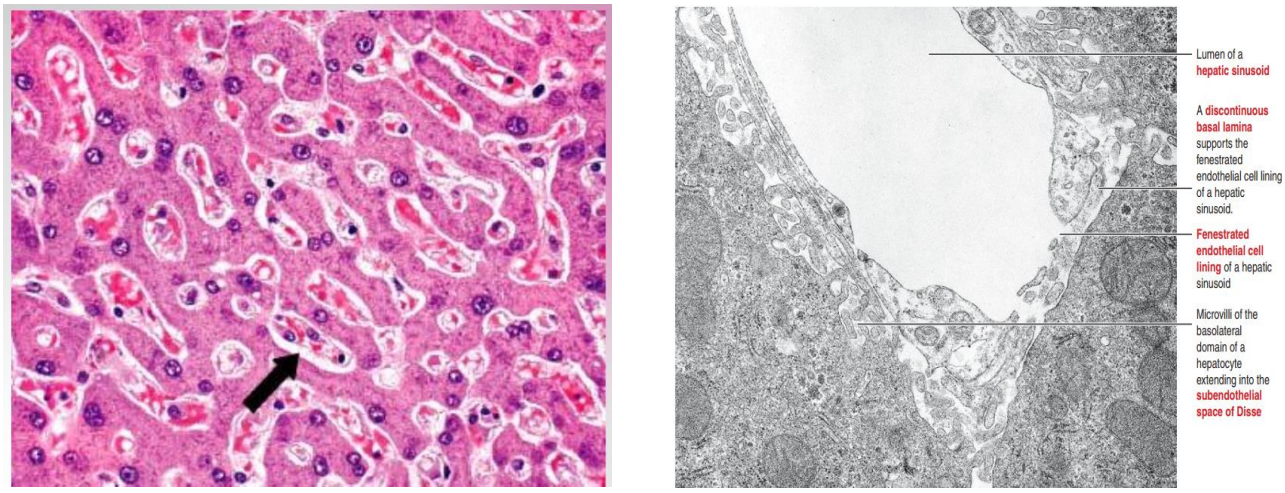
الشكل(5): صورة مجهرية للركود القنيوي (الأسهم) و أشباه الجيوب بالتلوين المناعي CD10

الخلايا المحددة لأشباه الجيوب:

تبدو أشباه الجيوب في خزعات الكبد الطبيعية كمسافات شقّيّة تحوي قليلاً من خلايا الدم. تكون المجاورة منها للمسافات البابية أكثر توسعاً من نظيراتها حول الوريدية. تفصل هذه المسافات بين حبال الخلايا الكبدية ويحدها خلايا تدعمها شبكة من ألياف شِباكية. الخلايا المحددة تكون بطانية وخلايا كوبفر البالعة، مشكلةً جهازاً دفاعياً متناسق الوظيفة وهي أيضاً غير واضحة في عينات الخزعات المأخوذة بالإبرة، وتسهل الصفائح المصفوية المتشكلة من هيولى الخلايا البطانية بغياب غشاء قاعدي التبادل بين الدم والخلايا الكبدية.

خلايا كوبفر لها نوى بشكل حبة الفاصولياء وهيولى وفيرة ذات استطالات نجمية، وهي أكثر عدداً قرب المسافات البابية. تنتمي هذه الخلايا لجهاز الخلايا وحيدة النوى–البالعة وتشتق جزئياً من نقي العظم. تشكل خلايا كوبفر زهاء 90% من الخلايا البالعة المتوطنة في الكبد و مايقارب 15% من خلوية الكبد الإجمالية. كما تحتوي على حويصلات خاصةً في الكبد غير الطبيعي و عدة جسيمات حالة إيجابية PASD و جسيمات بالعة بالإضافة إلى الصفراء. تستجيب هذه الخلايا بشكل فعال لعدة أنماط من الأذية بالتكاثر و الكبر بالحجم.(Mills, 2020)

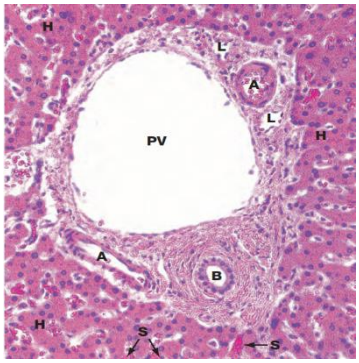
تقع مسافات ديس (Disse) بين الخلايا البطانية والخلايا الكبدية، وهي مناطقة تبادل خلوي سريع، تحوي بلازما والقليل من النسيج الرخو يشكل الشبكة الداعمة الطبيعية للكبد بالإضافة إلى خلايا حول أشباه الجيوب مثل الخلايا الكبدية اللاحقة (خلايا Ito المخزنة لفيتامين A والخلايا البينية المخزنة للشحوم والخلايا الشحمية الكبدية والخلايا الحفيرية. يتشكل النسيج الضام المحاذي لأشباه الجيوب من الكولاجين من النمط III بشكل أساسي الذي يتلون بالأسود باستخدام تلوينات الفضة (مثل reticulin) ويشكل شبكة متنظمة شعاعية بدءاً من مركز الفصيص وتغيب الألياف المرنة والأغشية القاعدية. لا يمكن تمييز مسافات ديس في العينات جيدة التثبيت من الكبد الطبيعي لكن بعد الوفاة تنكمش الخلايا الكبدية وتتطور وذمة حول خلوية وتتضح المسافات بالنتيجة. انتقال كريات الدم الحمراء من أشباه الجيوب إلى مسافات ديس يحدث عند انسداد مخرج الوريد الكبدي.(Mills, 2020)



الشكل(6): صورة بالمجهر الالكتروني والمجهر الضوئي تبين مسافاتDisse (الأسهم) والخلايا المحددة لأشباه الجيوب

المسافات البابية:

تحوي كل مسافة بابية قناة صفراوية واحدة وعدة قنيات وفرع من الشريان الكبدي وفرع من الوريد البابي وأقنية لمفية ضمن نسيج ضام. تعتمد كمية النسيج الضام و حجم هذه البنى على حجم المسافة البابية، كما يكن مشاهدة ألياف عصبية ودية ونظيرة ودية لتعصيب الأوعية الدموية في المسافات الكبيرة. تأخذ المسافات الكبيرة محيطاً مدوراً أو مثلثاً أما الأصغر فمثلثاً أو متفرعاً و تكون الشعب الأصغر الانتهائية مدورة أو بيضوية. يقدر حجم المسافة البابية بثلاثة إلى أربعة أضعاف قطر فرع الشريان الكبدي.(Mills, 2020)

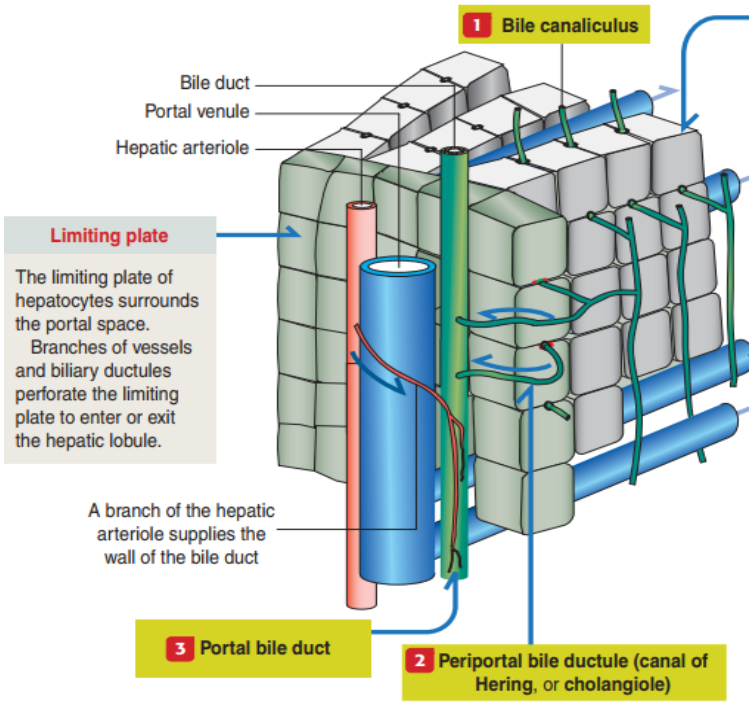


الشكل (7): مسافة بابية نموذجية فيها وريد بابي (PV) و شرين بابي (A) وقناة صفراوية (B) وأوعية لمفية (L)

تحوي المسافات البابية بشكل طبيعي قليلاً من الخلايا اللمفاوية والبالعة والبدينة ولكنها تخلو من الخلايا البلازمية والكريات البيضاء متعددة أشكال النوى ويتزايد عدد الخلايا الالتهابية مع التقدم بالعمر وتتغاير كثافتها من مسافة لأخرى. تحوي المسافات البابية أيضاً على خلايا مصورة لليف، تشكل مع الخلايا النجمية الخلايا المولدة للتليف و الخلايا الميزانشيمية الرئيسية الخاصة بالكبد. يتكون النسيج الضام البابي بشكل رئيسي من الكولاجين نمط I التي تأخذ لوناً أزرقَ بتلوين ماسون، ولابد من الإشارة إلى أن النسيج الضام في المسافات البابية تحت المحفظة أكثف وأكبر كميةً بشكل طبيعي، كما لا يحب تفسير الاستطالات الليفية الناشئة من محفظة غليسون تجاه البرانشيم الكبدي والتي تكون أحياناً مصحوبة بمسافات بابية على أنها حجب تليف جسري أو تشمع خاصة في الخزعات السطحية أو الخزعات الجراحية المفتوحة.(Mills, 2020)

الأقنية الصفراوية:

تتشكل الصفراء في الخلايا الكبدية وتفرز باستمرار إلى القنيات فأقنية هيرنغ ثم للأقنية داخل وخارج الكبد. يتشكل الطريق الصفراوي خارج الكبد من المرارة التي تنتهي بالقناة المرارية التي بدورها تنضم إلى القناة الكبدية مشكلتان القناة الجامعة التي تدخل القطعة الثانية من العفج عبر مصرة أودي.



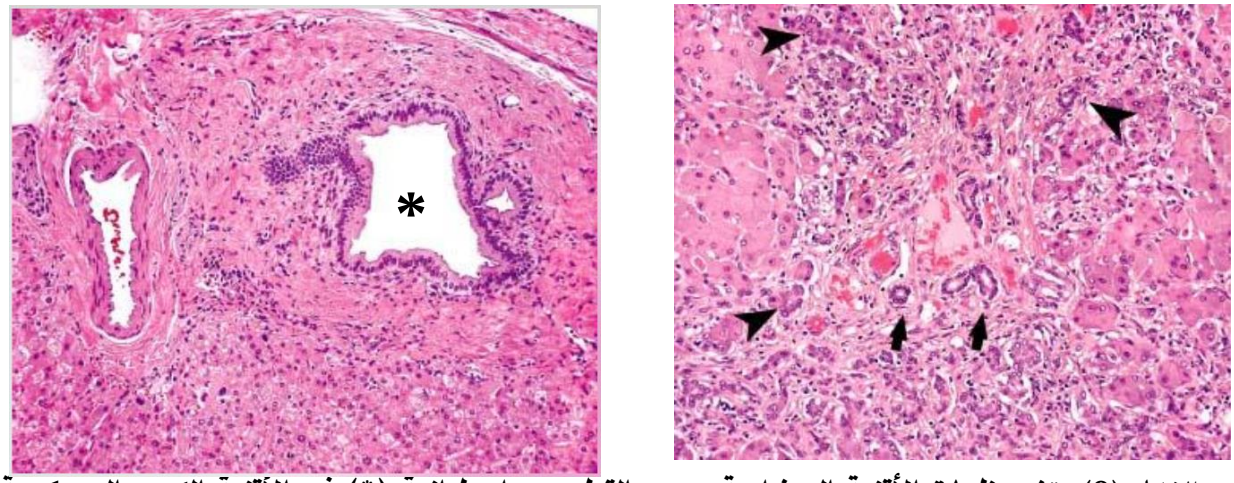
الشكل (8): شكل ترسيمي فراغي للمسافات البابية يوضح جريان الصفراء في الكبد

ترافق الأقنية الصفراوية الشريان والوريد الكبديان في مسارهما ضمن الكبد. تتلقى الأقنية الصفراوية التغذية من ضفيرة معقدة من الشعريات حول الأقنية الصفراوية، أما في الكبد المزروع تعتمد الشجرة الصفراوية في عيوشيتها كلياً على التغذية الشريانية من الشريان الكبدي. يتسبب خثار الشريان الكبدي بنقص تروية الأقنية الصفراوية فتسرب الصفراء خارجها و النخر البرانشيمي.(Mills, 2020)

سبق ذكر التباين الوظيفي الشكلي والوظيفي لأقسام الشجرة الصفراوية المختلفة، وينعكس هذا التباين مورفولوجياً بكون الأقنية الكبيرة داخل الكبدية –المعروفة باسم الأقنية الحاجزية– مبطنة بخلايا اسطوانية طويلة، ذات نوى

بيضاوية قاعدية و سيتوبلازما إيوزينية باهتة. يزيد قطرها الداخلي عن 100 ميكرو متراً و لها غشاء قاعدي يمكن تمييزه بكاشف شيف الدوري. قد تتواجد الخلايا اللمفاوية ضمن الظهارة المبطنة بأعداد قليلة, وتتوضع هذه الأقنية الكبيرة في مركز المسافات البابية، ويحفها نسيج ليفي أغزر كميةً من نظيراتها الأصغر حجماً . تجدر الإشارة إلى أن توزع ألياف الكولاجين حول هذه الأقنية يكون عشوائياً في الحالة الطبيعية ولا تأخذ الألياف توزعاً دائرياً متحد المركز إلا في حالات مرضية مثل التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي والتهاب المرارة المزمن.

أما بالنسبة للأقنية الأصغر حجماً ، الأقنية بين الفصيصية، فهي مستورة بظهارة مكعبة أو اسطوانية قصيرة، وأيضاً يحدها غشاء قاعدي وكمية زهيدة من النسيج الضام، لكن يمكن مشاهدة أكثر من قناة صغرى ضمن المسافة الواحدة.(Mills, 2020)

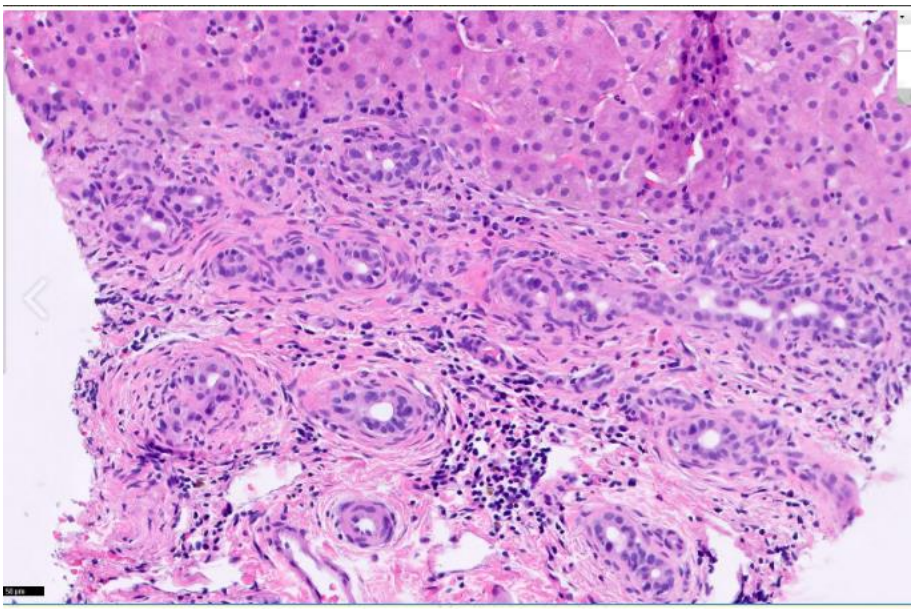


الشكل (9): تغير ظهارة الأقنية الصفراوية حسب القطر من اسطوانية (*) في الأقنية الكبرى إلى مكعبة (الأسهم) في القنيات.

يرافق الأقنية الصفراوية دائماً شريان كبدي، ذو قطر مماثل تقريباً للقناة. في الكبد الطبيعي لا ينبغي أن تتجاوز نسبة غياب الأقنية الصفراوية و الشريان الكبدي 10% من إجمالي المسافات البابية. تتصل الأقنية الصفراوية(bile ducts) مع القنيات الصفراوية (bile canaliculi) من خلال الأقنية الصغيرة و قنوات هيرنغ.

تتوضع الأقنية الصغيرة (bile ductules) في محيط المسافات البابية وهي أصغر قطراً (أقل من 20 ميكرو متر) و هي كما ذكر آنفاً تربط قنوات هيرنغ بالأقنية بين الفصيصات، ويمكن أيضاً ملاحظتها متجاوزةً الصفيحة المحددة وهي أيضاً محدودة بغشاء قاعدي وتبطنها خلايا صفراوية مكعبة لكن يرافقها فرع من الوريد الباب عوضاً عن الشريان الكبدي. أما قنوات هيرنغ فهي تمثل صلة الوصل الفيزيولوجية بين الخلايا الكبدية والطرق الصفراوية يميزها أنها مبطنة بجزء منها بخلايا صفراوية و خلايا كبدية بجزء آخر، وهي غير مرئية في المقاطع النسيجية الروتينية للكبد الطبيعي لكن يمكن إظهارها بالتلوينين المناعيين CK19,Ck7 ِ شأنها شأن كل الخلايا ذات المنشأ القنوي. أما في الحالات المرضية، يُستخدم مصطلح "الارتكاس القنوي"/ "ductular reaction" كمصطلح موحد دال على تكاثر ارتكاسي ذي نمط ظاهري قنوي، يكتنف تكاثر الأقنية الصفراوية والقنيات الكبدية و تكاثر خلايا يحتمل اشتقاقها من الدوران ونقي العظم. يحدث الارتكاس القنيوي في العديد من أمراض الكبد وقد يبلغ من الشدة مبلغاً يثير الشك بأدينوكارسينوما طرق صفراوية جيدة التمايز، كما يؤازر الفعالية التكاثرية في أمراض الكبد المزمنة تبدلات على مستوى الخلايا الجذعية والالتهابية والسدى خارج الخلوي، تؤدي إلى تليف كبدي مترقٍّ. تشاهد الأقنية الصغيرة المتكاثرة نموذجياً في حالات انسداد الأقنية الصفراوية الكبرى، أو الركود الصفراوي المزمن كما في التهاب الطرق الصفراوية البدئي والتهاب الطرق الصفراوية المصلب. أخيراً وليس آخراً ، لا بد من التذكير أن القنيات الكبدية لا يحدها غشاء وتشاهد في المنطقة 1 من السنخ الكبدي، مما يميزها عن الأقنية الصفراوية الصغرى المتكاثرة.(Mills, 2020)

الشكل(10): صورة نسيجية توضح الارتكاس القنوي



الفصل الثالث: استجابة الأقنية الصفراوية للأذية:

تعتمد استجابة الطرق الصفراوية على الأذية المسببة، في حال الأذية الركودية يضطر الكبد للتأقلم مع الصفراء التي يعد تراكمها المديد سامّاً للكبد. في هذه الحالة تتكاثر الخلايا الصفراوية المبطنة للفروع الانتهائية من الأقنية بين الفصيصات بالتوازي مع تعرُّج الظهارة لزيادة مساحة سطح اللمعة، ومع استمرار الأذية تتفاقم هذه التبدلات وتأخذ البنى الفرعية الجديدة بالاتصال والتفاغر كما يزداد قطر الأقنية الكبيرة بينما لا يتأثر قطر الأقنية الصغرى، يساعد مجموع هذه التبدلات في إصلاح امتصاص الصفراء وتصريفها.(Ober & Lemaigre, 2018)

في حالة الأذية السمّيّة للكبد، يحفّز تخرب الخلايا الكبدية المجاورة للمسافات البابية توسع الضفيرة الصفراوية حول وريد الباب، بينما يسبب موت الخلايا الكبدية في المنطقة المركزية من الفصيص تطوراً خطياً من الفروع الصفراوية تجاه المنطقة المتنخرة، واعتماداً على شدة الأذية تتمايز أو لا تتمايز الخلايا الصفراوية إلى خلايا كبدية في محاولة لاستعادة الوظيفة الكبدية السوية.(Ober & Lemaigre, 2018)

ينحصر وجود الخلايا الجذعية في الكبد الطبيعي في كل من القنيات الصفراوية وقنوات Hering بالإضافة للغدد حول الطرق الصفراوية ضمن جدار الأقنية الكبرى داخل الكبدية. تتسبب الأذيات الركودية واعتلالات الطرق الصفراوية بما فيها التهاب الطرق الصفراوية البدئي PBC و التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي PSC بفرط تصنع بالخلايا الجذعية الموجودة في الأقنية الكبرى داخل الكبد، مساهمةً في الارتكاس القنوي، وتكبر هذه المساهمة مع تفاقم الحالة السريرية، يساهم توسع هذه النسائل الخلوية في تليف الطرق الصفراوية أيضاً نتيجة لتفعيل الانتقال الظهاري–السدوي عبر سبل نقل إشارة متواسطة بربيطات من سبيل Hedgehog (Hh ligands). (Cardinale et al., 2024)

الفصل الرابع: الركود الصفراوي الولادي:

يعرف الركود الصفراوي على أنه الحالة التي يضطرب فيها إنتاج الصفراء من الخلايا الكبدية أو إطراحها عبر الأقنية الصفراوية داخل أو خارج الكبد، مما يسبب تراكمها ضمن الخلايا الكبدية والأقنية الصفراوية. ينتج عن ذلك اضطراب في إطراح وامتصاص المواد المعتمدة على الصفراء خلال العام الأول من عمر الطفل (Ranucci et al., 2022). أما سريرياً فيعرف بأنه فرط بيليروبين الدم المقترن أكثر من 1 ملغ/دل في مرحلة الطفولة أو عند الولادة، وهو علامة لما يزيد عن 100 داء كبدي، ومنها ما هو جراحي أو غير جراحي ويستدعي بعضها تشخيصاً عاجلاً لبدء العلاج أبكر مكا يمكن تفادياً لأذية أعضاء أخرى بشكل غير عكوس بالإضافة للحصول على أفضل نتيجة ممكنة من التداخل الجراحي في حال كان السبب هو الرتق الصفراوي. يعرف من الأسباب الأخرى للركود الصفراوي أدواء انسدادية/تشريحية أخرى غير الرتق الصفراوي ككيسات الطرق الصفراوية والإنتانات الولادية والأمراض الاستقلابية الوراثية والتهاب الكبد الولادي مجهول السبب (يعرف حالياً باسم الركود الولادي الصفراوي العابر).

يصنف الركود الصفراوي عند الأطفال إلى ركود صفراوي ولادي، وركود طفلي باكر أو متأخر، وهو من وجهة نظر فيزيولوجية مرضية يكون إما من منشأ داخل الكبد، أو خارجه ، ويلخص الجدول التالي أبرز أسباب الركود الصفراوي عند الأطفال ويبين الجدول التالي التشخيص التفريقي للركود الصفراوي حسب المنشأ (Quelhas et al., 2022):

Table 1. Differential diagnosis of neonatal cholestasis.

Intrahepatic Cholestasis
1. Idiopathic Neonatal Hepatitis
2. Disorders in Embryogenesis of Biliary Structures Alagille syndrome (JAG1; NOTCH2); Cholestasis lymphedema syndrome (Aagenaes syndrome). **Ciliopathies:** • Ductal plate malformations: ARKPD (PKHD1); Caroli (disease and syndrome); Joubert syndrome with Congenital hepatic fibrosis (COACH); Meckel syndrome; Renal-hepatic-pancreatic dysplasia (NPHP3). • Neonatal sclerosing cholangitis without ichthyosis (DCDC2).
3.Disorders in Primary Bile Acids Synthesis and Conjugation **Synthesis**: 3β-Hydroxy-Δ5-C27-steroid oxidoreductase deficiency (HSD3B7); Oxosteroid 5β-reductase deficiency (AKR1D1); Sterol 27-hydroxylase deficiency – Cerebrotendinous xanthomatosis (CYP27A1); Oxysterol 7α-hydroxylase (CYP7B1) deficiency; 2-Methylacyl-CoA racemase deficiency (AMACR). **Conjugation**: Bile acid-CoA ligase deficiency—Familial hypercholanemia (BAAT and TJP2).

Table 1. *Cont.*

Intrahepatic Cholestasis
4. Transport and Secretion of Cholephilic Compounds **Nuclear receptors regulation**: PFIC5 (functional defect of FXR, gene NR1H4). **Bile salts intracellular traffic**: PFIC6 (myosin VB protein, gene MYO5B); Arthrogryposis, Renal Dysfunction, and Cholestasis (apical polarity maintenance, genes VPS33B, VIPAS39). **Canalicular membrane secretion**: **bile salts**—BSEP protein (PFIC2, BRIC2, gene ABCB11); **phospholipids**—MDR3 protein (gene ABCB4); cholesterol—sitosterolemia (ABCG5, ABCG8).
5. Hepatocellular Junctional Complexes PFIC4 (TJP2); NISCH syndrome (CLDN1).
6. Complex or Multi Organic Disorders Phosphatidylserine translocation disorder: PFIC1, BRIC1 (ATP8B1); Arthrogryposis, Renal Dysfunction, and Cholestasis (VPS33B, VIPAS39); Cerebrotendinous xanthomatosis (CYP27A1); Congenital Defects of Glycosylation (CDG) (ALG3, ALG8, GLS1, PMM2, MPI, COG1, COG7, ATP6AP1). **Peroxisomal disorders**—Zellweger spectrum disorder/neonatal adrenoleukodystrophy/neonatal Refsum disease/Heimler syndrome (PEX gene family). **Neonatal intrahepatic cholestasis caused by CITRIN deficiency (NICCD)**—Citrullinemia type II (SLC25A13). **Mitochondrial Respiratory chain disorder**—Mitochondrial depletion syndrome (DGK, POLG, MPV17, DGUOK); Respiratory chain complex III deficiency—GRACILE syndrome (BSC1L); Long-chain 3-hydroxy acyl-CoA dehydrogenase (LCHADD) deficiency (HADHA).
7. Metabolic Liver Diseases **Involving biliary system**—Alpha 1-antitrypsin disease (SERPINA 1); Cystic fibrosis (CFTR, ΔF508 variant). **Not involving biliary system**—Glycogen storage disease type IV (GBE1). **Metabolic Intoxication**—Galactosemia (GALT); Hereditary Fructose Intolerance (ALDOB); Tyrosinemia 1 (FAH). **Endocrine Disease**—Hypothyroidism; Hypopituitarism. **Lipid metabolism disorder (storage)**—Wolman syndrome (LIPA); Niemann-Pick disease (NPC 1 and 2); Gaucher disease type II (GBA); Farber disease type IV (ASAH1).
8. Environmental: Congenital Infections **Bacterial**—Syphilis; bacterial sepsis; urinary tract infection; Tuberculosis; Listeriosis. **Viral**—Cytomegalovirus; Rubella; Herpes Simplex; Hepatitis (A, B, C); HIV; Parvovirus B19; Varicella zoster; Paramyxovirus; Enteric viral sepsis; Echovirus; Coxsackievirus; Adenovirus. **Parasitic**—Toxoplasmosis.
9. Immune Disorders Neonatal Lupus erythematosus; Neonatal Hepatitis with Autoimmune hemolytic anemia; Gestational alloimmune liver disease (GALD).
10. Others Transient cholestasis. Parenteral nutrition-associated liver disease (PNALD). Liver cirrhosis; Histiocytosis X; Fibrosing Hepatitis with Transient Leukemia (Trisomy 21); Shock and Hypoperfusion; Neonatal asphyxia; Intestinal obstruction; Drug induced-liver injury (DILI).
Extrahepatic Obstructive Cholestasis Biliary atresia. Choledochal cyst; Spontaneous perforation of the common bile duct; Biliary sludge/mucous plug; Cholelithiasis.

الجدول(1): التشخيص التفريقي للركود الصفراوي الولادي

يعد الرتق الصفراوي مسؤولاً عن 25–45% من الحالات خارج الكبدية الانسدادية وداء ندرة الأقنية الصفراوية (متلازمة Alagille) عن 2–14% منها، أما سواهما من الأسباب الاستقلابية والوراثية مجتمعةً–بما فيها عوز ألفا–1–أنتي تريبسين و الجالاكتوزيميا والتليف الكيسي مسؤولة عن 10–20% من الحالات، ولا بد من ذكر أسباب

أخرى ليست بنفس شيوع سابقاتها لكنها قابلة للعلاج كأخماج الطرق البولية والانتانات الفيروسية وتجرثم الدم كما يلاحظ شيوع الركود الصفراوي عند الخدج إذ يحدث بنسبة 10–20% ويعزى ذلك إلى عدم نضج الشجرة الصفراوية والانتانات المتكررة واستعمال التغذية المحيطية.

تشير دراسة تحليل بعدي على 17 دراسة تشتمل 1692 طفلاً أن الانتانات تحتل المرتبة الثالثة سبباً للركود الصفراوي الولادي بعد التهاب الكبد الولادي والرتق الصفراوي، أشيع العوامل الممرضة هو الفيروس المضخم للخلايا CMV ويليه إنتان الدم بعوامل ممرضة عدة منها انتان الطرق البولية بالكليبسيلا وفيروس ابشتايين بار، بالإضافة إلى داء السل و فيروس العوز المناعي المكتسب وإنتان الدم بالمبيضات ويلي إنتان الدم السفلس الخلقي و الإنتان البولي بالإشريشية الكولونية.(Cho et al., 2021)

الفصل الخامس: الرتق الصفراوي Biliary Atresiea:

لمحة عامة:

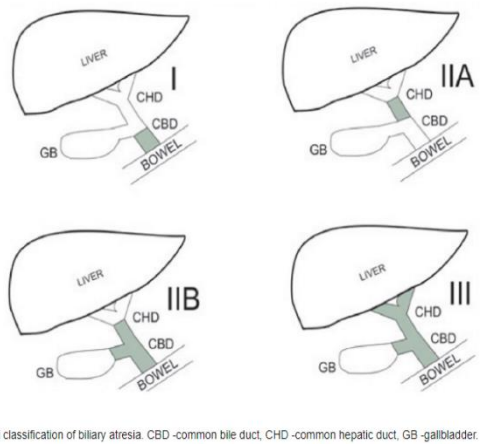
يتمثّل الرتق الصفراوي بتخريب و إمحاء صاعد –جزئي أو تام– للطرق الصفراوية خارج الكبد، ومع الوقت تتأثر الطرق الصفراوية داخل الكبد على حد سواء . إنَّ الآلية الإمراضية للرتق الصفراوي متعددة العوامل، تبدأ بحدوث التهاب وتصلب مزمن للطرق الصفراوية ينتهي بانسدادها بدرجات متفاوتة، تتضمن العوامل المتهمة الإنتانات الفيروسية، والأذية المناعية الذاتية، والشذوذات الوعائية وعوامل جينية مؤهبة (Wyllie et al., 2016)

للرتق الصفراوي نوعان سريريّان، الأشيع هو حول الولادي أو المكتسب، والأندر هو الجنيني أو الخلقي، يترافق الرتق الجنيني بتشوهات أخرى مرافقة على شكل متلازمات ويرقان ولادي، بينما يغيب التلازم في الشكل حول الولادي، ويتظاهر بركود متأخر إلى 4–8 أسابيع بعد الولادة. يعد تصنيف السجل الياباني للرتق الصفراوي (تصنيف Ohi) الأكثر شموليةً ، ويصنف الرتق حسب موقع الانسداد إلى(Goldblum et al., 2018):

النمط I: رتق القناة الصفراوية الجامعة.

النمطII: رتق القناة الكبدية.

النمط III: رتق المسافات البابية، وهو الأشيع ويمثل 90% من الحالات.



Ohi classification of biliary atresia. CBD -common bile duct, CHD -common hepatic duct, GB -gallbladder.

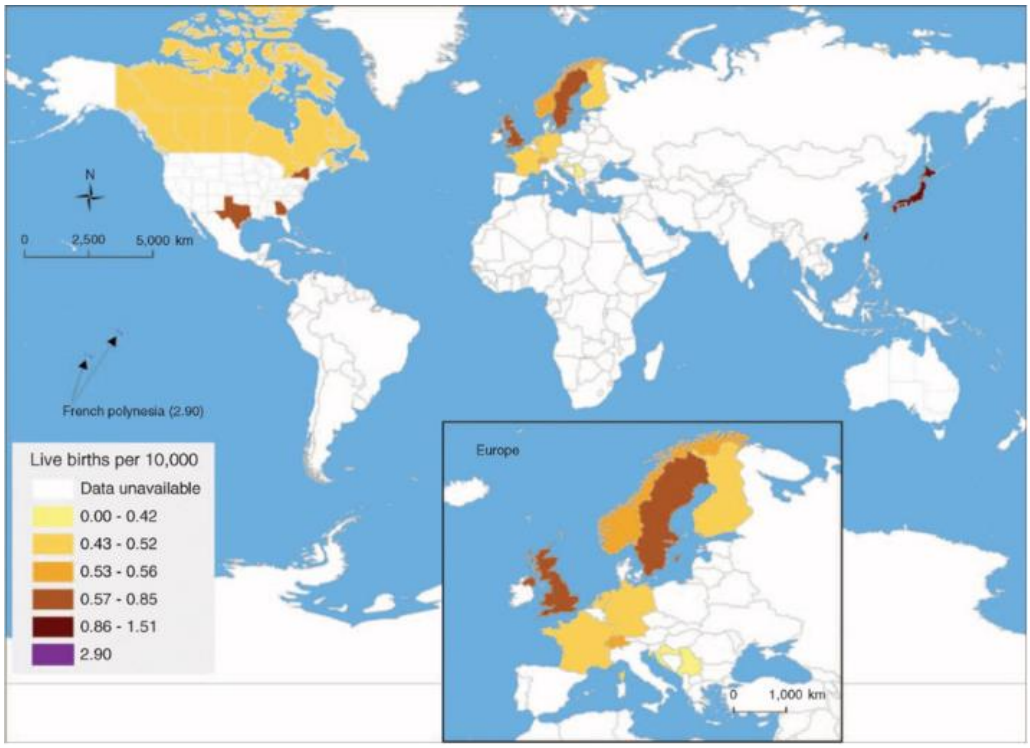
الشكل (11): تصنيف Ohi للرتق الصفراوي حسب الامتداد التشريحي

وبائيات الرتق الصفراوي Epidemiology Of Biliary Atresia:

يشكل الرتق الصفراوي أشيع سبب خارج كبدي للركود الصفراوي عند الأطفال، إذ أنه مسؤول وحده عن (35-41)% من الحالات (Götze et al., 2015)، كما أنه أشيع سبب لليرقان الطفلي القابل للتصحيح الجراحي. يبدي الرتق الصفراوي تفاوتاً واضحاً في معدلات الوقوع عالمياً لأسباب غير مفهومة بعد مع أرجحية للقارة الآسيوية ومنطقة المحيط الهادي، بمعدل 1 إلى 15000 من كل ولادة حية في الولايات المتحدة ، مقارنةً بمعدل 1 إلى 5000 في تايوان(Vij & Rela, 2020).

يعتبر الرتق الصفراوي داءً عالمي الانتشار، بمعدلات وقوع متفاوتة بين البلدان تتراوح من 5000:1 مولوداً في تايوان إلى 20000:1 في أوروبا وكندا ومناطق من الولايات المتحدة، وسُجِّلت أعلى معدلات في جزر بولينيزيا الفرنسية (3500:1)، بينما يلاحظ شحاً في البيانات الإحصائية من مناطق من الولايات المتحدة والدول الغربية

والدول النامية. ويلاحظ هذا التفاوت أيضاً على صعيد مناطق مختلفة من دولة واحدة، ففي إنكلترا وويلز يختلف معدل الوقوع بين المناطق الشمالية الغربية (10000\0.38) والجنوبية الشرقية (10000\0.78)، أما في هولندا يزداد المعدل بنسبة 68% في المناطق الريفية مقارنة بالمدن، اتِّساقاً مع تقارير سابقة من السويد وتكساس. المثير للاهتمام أن عدة مراكز لاحظت تدني معدلات الوقوع خلال جائحة COVID-19 حين تُطَبَّق إجراءات الصحة العامة بصرامة من تباعد اجتماعي وارتداء الأقنعة الطبية المناسبة والمواظبة على غسل اليدين (Schreiber et al., 2022).



الشكل(12): توزع نسب حدوث الرتق الصفراوي عالمياً

في دراسة تعتمد على جمهرة منتقاة من سجل تكساس للعيوب الولادية Texas Birth Defects Registry بين عامي 1994 و2014، بلغ معدل شيوع الرتق الصفراوي 0.65 حالةً من 10000 ولادة حية، ولوحظ ترافق ذو قيمة إحصائية مع الجنس المؤنث والولادة قبل الأسابيع 27-32 من الحمل والأطفال ذوي الأصول الأفريقية وغير الأميركية اللاتينية، علاوة على ارتباط الرتق الصفراوي بإصابة الأم بالداء السكري، وتلاحظ هذه الارتباطات في حالات الرتق الصفراوي المعزول عن أيّ تشوه ولادي مرافق (Cavallo et al., 2022) .

أما في دراسة وطنية أجريت في المملكة العربية السعودية بين عامي 2000 و2018 شُخص الرتق الصفراوي عند 204 طفلاً ، 106 منهم إناث و10% منهم خدج. قُدر معدل وقوع الرتق الصفراوي 2.254 من 100000 ولادة حية وكان العمر الوسطي الذي أحيل فيه الطفل إلى المشفى 65 يوماً، ووفقاً للنتائج المنشورة فإن تأخر إحالة الطفل كان الإشكالية الكبرى وراء معدلات أخفض من بقيا الكبد الأصلي مقارنة بالأرقام العالمية (Al-Hussaini et al., 2022)

عبء الرتق الصفراوي على النظام الصحي وحياة المريض الاجتماعية:

وفقاً لآخر الإحصائيات، يبقى الرتق الصفراوي الاستطباب الأشيع لزرع الكبد عند الأطفال حول العالم، مما يستدعي دأباً لتحديد تأثير محددات عملية الزرع من تحديد المتبرع ونقص توافر الأعضاء وتغير الممارسة الطبية المتعلقة بإجراء الزرع بالخاصة على جمهرة مرضى الرتق الخاضعين لزرع الكبد. في هذا السياق أجريت دراسة أميركية على مرضى أجري لهم زرع كبد بين كانون الثاني 2010 وكانون الأول 2021، من خلال المقارنة بين نتائج الزرع السريرية بين مرضى الرتق الصفراوي وسواهم من مرضى أدواء الركود الصفراوي نسبةً للعمر بالإضافة إلى معدلات بقيا الطعم الكبدي، ونتج عن هذه الدراسة أنه أضيف خلال فترة الدراسة 2754 مريضاً بالرتق لقائمة الانتظار معظمهم أصغر من 12 عاماً. لوحظ أيضاً أن معدل بقيا الطعم الكبدي لخمس سنوات أعلى عند مرضى الرتق الصفراوي (88.3%) مقارنة بأقرانهم (79.5%) في مجموعة المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 12 عاماً لكن هذا لا ينطبق على المرضى الأصغر من ذلك، كما كانت نتائج الزرع أفضل من متبرع حي (*Biliary Atresia and Liver Transplantation in the United States: A Contemporary Analysis - Anouti - 2023 - Liver International - Wiley Online Library*.)

من البديهي أيضاً أن يَحُطَّ الرتق الصفراوي -شأنه شأن كل أمراض الأطفال المزمنة- بثقله المادي والنفسي على حياة أهالي الأطفال أيضاً ، إذ تظهر عدة دراسات عواقب وخيمة للأمراض المزمنة على الصحة النفسية لأهل المرضى. في دراسة هولندية مقطعية عرضية اشتملت أهالٍ لمرضى الرتق الصفراوي بين 6-16 سنة بهدف لتحديد

تأثيره على نوعية الحياة ومستويات القلق والضغط النفسي عند أهالي الأطفال المرضى، لوحِظَ أن كبر عمر الأهل، وميولهم إلى التوتر والقلق والدخل المتدني كلها ترتبط بتردي نوعية الحياة في الجمهرة المدروسة، نظراً للقلق الدائم على صحة أولادهم، وضيق نافذة الوقت المتاح للعناية بأنفسهم أو القيام بنشاطات عائلية (Rodijk et al., 2020).

يشكل الرتق الصفراوي أيضاً نظراً للحاجة للاستشفاء المتكرر و التدبير متعدد المقاصد من دوائي وجراحي و زرع كبد، عبئاً على النظام الصحي أيضاً ، في دراسة أميركية تهدف لتقييم العبء الاقتصادي لأطفال مصابين بأمراض ركودية نادرة كتناذر Alagille و الركود الصفراوي داخل الكبدي العائلي المترقي بالإضافة للرتق الصفراوي معالجين بزرع الكبد، تم جمع بينات من شركات التأمين الخاصة والحكومية بين تشرين الأول 2015 و كانون الأول 2019 بشكل راجع، وتبيَّن أنه خلال فترة الدراسة سُجِّلَ بين 52.8 و 65.3 حالة استشفاء سنوياً ، رغم أن معظمها زيارات لمرضى خارجيين إلا أن عبء المرضى المقبولين داخلياً كان عالياً أيضاً بوسطي فترة استشفاء تقدَّر بين 37.2 و 31.6 يوم سنوياً، وبلغت التكاليف الطبية لكل ذلك بين 211,863 و 512,124 دولاراً أميركياً و تكاليف الأدوية بين 15,704 و 26,998 دولاراً أميركياً، حسب شركة التأمين، وتبقى هذه التكاليف باهظة نسبياً على مدى السنة الأولى بعد زرع الكبد (Miloh et al., 2023) . أما في كندا أجريت دراسة اشتملت كل الأطفال (121 طفلاً) المشخصين بالرتق الصفراوي ومجموعة شواهد مع مطابقة بين عامي 2002 و2016 لتقييم التكلفة السنوية الوسطية للرعاية الصحية بمرضى الرتق، ولوحظ أن التكاليف كانت أعلى عند مرضى الرتق، لا سيما الخاضعين منهم لزرع الكبد إذ كانت تكاليف الرعاية بهم أعلى خاصةً في السنة التالية للزرع، كما أن تأخر التشخيص وبالتالي العمر الأكبر قبيل إجراء جراحة كاساي لم يترافق بحد ذاته بتكاليف أكبر، لكن ينجم عنه احتمالية أكثر لإجراء زرع الكبد (Siddiq et al., 2020) .

الفيزيولوجيا المرضية للرتق الصفراوي:

تقترح الأدلة المتوفرة حالياً عن الإمراضية الباكرة للرتق الصفراوي أن الأطفال المؤهبين وراثياً يقاسون أذية ما داخل الرحم محفزة الجهاز المناعي بشقيه المتأصل والتكيفي مما يفضي إلى تدمير الطرق الصفراوية واضطراب جريان الصفراء، وعلى الرغم من بقاء العامل المطلق لهذا التحفيز مجهولاً، تدعم الأدلة حقيقة أن الرتق الصفراوي يبدأ من المرحلة الجنينية ويشمل ذلك ملاحظة تشوهات مرارية قبل ولادية ومستويات GGT منخفضة في السائل السلوي.ومن المثير للاهتمام أنه ثمّة دلائل على أنه حتى الرتق الصفراوي المكتسب أو المتأخر، يبدأ بالتطور قبل الولادة، إذ يلاحظ عند الأطفال المصابين ارتفاع قيم البيليروبين المباشر خلال 24–48 ساعة من الولادة، مما يدل على أن الانسداد موجود داخل الرحم عند كل أو معظم المصابين، و شذوذات في الطرق الصفراوية عند تصوير الجنين بالأمواج فوق الصوتية، علاوةً على كون الرتق الصفراوي أكثر تواتراً عند الخدج، وأحد التفسيرات لذلك أن الرتق الصفراوي بذاته يسبب ضائقة جنينية fetal distress فولادة باكرة، أو بالعكس يصاب الأطفال الخدج لاحقاً به بسبب عدم نضج الجهاز الصفراوي(Mysore et al., 2019).

من الجلي إذاً أن الرتق الصفراوي ليس داءً محدداً ذا سببية معينة أو استجابة علاجية يمكن التنبؤ بها، إنما هو امّحاءٌ أو غيابٌ للطرق الصفراوية خارج الكبد يشكل تظاهراً انتهائيّاً لعدّةٍ من الآليّات السببية المختلفة ألا وهي:

- **عوامل بيئية:**

لطالما نُظِرَ إلى تخريب الطرق الصفراوية بتحريض فيروسي كعامل سببي ممكن لتطور الرتق الصفراوي. من الفيروسات المتهمة reovirus,rotavirus,EBV,HPV بالإضافة إلى CMV وهو أشيعها.

ميكروبيوم الأمعاء أيضاً له دور حديث الاكتشاف في الآلية الإمراضية للرتق الصفراوي، إلا أنه هناك حاجة لدراسات أكثر لتحديد مدى مساهمة النواتج الاستقلابية المعدلة للمناعة للميكروبيوم في حدوث الرتق الصفراوي، وإن كان هناك استفادة علاجية من إعطاء probiotics. وفي هذا السياق تشير دراسة حالة شاهد صينية أن رجحان الكليبسيلا والعقديات في ميكروبيوم الأمعاء كان أكثر ترافقاً مع الرتق الصفراوي

مقارنة بمجموعة الشواهد، كما أن الميكروبيوم عند المرضى أقل تنوعاً ، ويمكن توظيف ذلك تشخيصياً لتمييز الرتق الصفراوي عن سواه من أسباب الركود الصفراوي الولادي، وعلى عكس دراسات سابقة لا يوجد أهمية إحصائية حسب هذه الدراسة لطريقة الولادة–طبيعية أم قيصرية ولا الإرضاع طبيعي كان أو صناعي(Liu et al., 2024).

في دراسة حالة شاهد أجريت على جمهرة من قاعدتي بيانات التأمين الصحي الوطني التايواني وصحة الأم والطفل بين العامين 2004 و 2020 لوحظ أن انتانات الأمعاء والسبيل البولي التناسلي عند الأم في الثلث الأخير من الحمل تشكل عوامل خطورة مستقلة لإصابة الطفل بالرتق الصفراوي (W.–H. Wang et al., 2024)

- **عوامل مناعية:**

تدل أبحاث موسعة على أن مكونات أساسية للاستجابة المناعية المتأصلة والتكيفية تلعب دوراً في المراحل الباكرة والمتأخرة للرتق الصفراوي على حد سواء، إذ تلعب كلٌّ من الخلايا الصفراوية والبالعات والخلايا التغصنية –وهي عناصر من الجواب المناعي المتأصل– دوراً أساسياً في الاستجابة المناعية الباكرة مفضيةً إلى تفعيل العدلات ومن ثم المناعة التكيفية، وعلى هذه الجبهة يلاحظ سيطرة الجواب المناعي المحفز بالخلايا التائية المساعدة من النمط الأول على المراحل الباكرة، والخلايا المساعدة من النمط الثاني على الشكل الكيسي من الرتق الصفراوي cystic BA. علاوة على ذلك، تبين درسات على البشر والفئران تراجعاً في تواتر ووظيفة الخلايا التائية الناظمة، ودوراً هاما للخلايا البائية بسبلٍ غير معتمدة على المستضدات(Lakshminarayanan & Davenport, 2016) .

أما في المراحل التأخرة من الرتق الصفراوي، فللخلايا التائية المساعدة من النمط الثاني الغلبة ويتجلى ذلك بتراجع حدّة الالتهاب و ظهور الأذية بالجذور الحرة وتكاثر الأقنية الصفراوية و تليف مترقٍّ عبر تفعيل

الخلايا البالعة الكبدية المعتمد على تحريض بالإنترلوكين13 نتيجة لتصنيع الإنترلوكين 33 (alarmin) من خلايا البرانشيم الكبدي(J. Wang et al., 2020) .

- **التأهب الجيني:**

لا يتبع الرتق الصفراوي نمط الوراثي الماندلي، ولا يميزه تبدل جيني محدد ولا يرتبط بنموذج معين من HLA. لكن من الجدير بالذكر أنه تم التعرف في الأشكال المترافقة بمتلازمات على طفرات في مورثة PKD1L1 المعنية بتطور الأهداب و توزع الأعضاء في الجسم ،كما تعرف Luo وزملاؤه على وصمة جينية من 14 مورثة تتنبأ بمعدل البقيا لسنتين دون زرع الكبد، وتبيَّن أن تعزيز الجينات المحفزة للتليف يترافق بسوء نتائج على عكس التعبير عن مستويات عالية لمورثات مسؤولة عن استقلاب الغلوتاتيون. يمكن أيضاً من وجهة نظر جينية مقاربة الآلية الإمراضية للرتق الصفراوي أنها تشتمل 4 سبل، يتأثر كل منها بعيوب مورثية محددة، وهذه السبل هي اعتلال تشكل الأهداب المجهرية و أسواء التطور الكبدي الصفراوي والالتهاب والتليف (Lim et al., 2024).

خلاصةً ، لا يوجد سبب مورثي محدد للرتق الصفراوي، لكن يؤازر الآلية الإمراضية عدة سبل جينية.

يمكن أيضاً تقسيم الرتق الصفراوي حسب الآلية إلى أربعة أشكال (Lakshminarayanan & Davenport, 2016) :

- **الرتق الصفراوي المعزول:**

يشكل أكبر مجموعة (70%–80% من الحالات)، ويطرأ عند الأطفال في هذه المجموعة اضطراب تطوري أو اعتلال طرق صفراوية ساد ثانوي على حد سواء، و كل المصابون بالحالة الأولى يبدون ارتفاعاً بالبيليروبين المقترن خلال أول 24 ساعة من الولادة، مما يشير إلى انسداد صفراوي ولادي.

- **الرتق الصفراوي المرتبط بإيجابية الغلوبولينات المناعية M للفيروس المضخم للخلايا ($CMV-IgM^{+}$):**

تشكل هذه المجموعة 10% من الحالات، وتشاهد بشكل أشيع عند الأطفال لأبوين من غير العرق القوقازي. سريريّاً، هؤلاء أكبر عمراً عند التشخيص، بضخامة طحالية أشد و عيارات AST وبيليروبين أعلى.

نسيجياً ، ما يثير الاهتمام أنه لا يشاهد في خزعات الكبد أيُّ دليل على وجود فيروس CMV، يعزى ذلك لحدوث تخريب الطرق الصفراوية كنتيجة لإمراضية مناعية بتحريض فيروسي. تترافق إيجابية أضداد IgM و إيجابية CMV DNA PCR بدرجات أشد من التليف البابي والتكاثر القنوي، ويتعمق مدى الأذية بالتقدم بالعمر عند التشخيص، أما على المستوى الإنذاري فهذه المجموعة هي الأسوأ إذ هم الأسوأ استجابةً لجراحة كاساي، ومؤهبون للوفاة خلال مرحلة الطفولة.

- الرتق الصفراوي الكيسيCystic BA (Schooler & Mavis, 2018) :

رغم عدم شيوعه لكن هذا النمط من الرتق الصفراوي هام جداً سريرياً لأنه يتشابه مع كيسات القناة الجامعة إلى حد كبير، ويتظاهر بتوسع كيسي للطرق الصفراوية في سرة الكبد نتيجة للالتهاب والتندب المتكرران.

- الرتق الصفراوي المترافق بتناذرات Syndromic BA: أشيع التناذرات ترافقاً بالرتق الصفراوي هو تناذر الرتق الصفراوي وتشوه الطحال Biliary Atresia Splenic Malformation (BASM)، وهو أشيع عند الإناث، و فيه تكون المرارة ضامرةً دائماً و تغيب القناة المرارية الجامعة، ويترافق ذلك بتشوهات عدة منها تعدد (أو غياب) الأطحلة، انقلاب الأحشاء، تشوهات قلبية ووعائية. يعزى السبب إلى فشل في التطور الجنيني خلال أول 20 إلى 40 يوماً من عمر الحمل، ويعد الداء السكري عند الأم عاملاً مؤهباً .

تشخيص الرتق الصفراوي- دور الخزعة الكبدية:

يعد التصوير بالأمواج فوق الصوتية أحد الاختبارات البدئية لتحري الرتق الصفراوي، ويستعمل للتعرف على آليات تشريحية بديلة كسبب للركود الصفراوي أو للكشف عن صفات تدعم التشخيص(Y.-F. Wang et al., 2022) .

تحافظ خزعات الكبد على دورٍ مركزي في تشخيص الرتق الصفراوي إذ تشير دراسة حشدية مجراة على جمهرة عربية تعدادها 122 مريضاً أن حساسية ونوعية الخزعة الكبدية بلغتا 86.4% و66.7% على الترتي (Ahmed et al., 2021)، ووفق دراسة تحليل بعدي أخرى فهي تتفوق على الوسائل التشخيصية غير الغازية في التشخيص الباكر للرتق الصفراوي, علاوة على كونها وسيلة دقيقة لتقييم التليف الكبدي وسواه من المشعرات النسيجية ذات القيمة الإنذارية(L. Wang et al., 2018) .

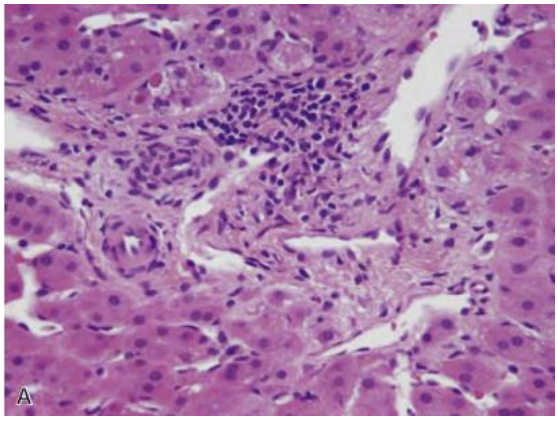
تُجرى غالباً الخزعة الكبدية قبل عمر 8 أسابيع للمساعدة في تشخيص الرتق الصفراوي قبل تصوير الطرق الصفراوي الجراحي وعملية كاساي، والتشخيص النسيجي لأذية كبدية انسدادية صفراوية هو أكثر فحص داعم لتشخيص الرتق الصفراوي عند طفل يعاني من ارتفاع مديد في بيليروبين الدم (Cho et al., 2021) .

مقاربة نسيجية لخزعات الكبد عند الأطفال المصابين بالركود الصفراوي الولادي:

تبدي الخزعات الكبدية عند الأطفال في سياق الركود الصفراوي الولادي ثلاثة أنماط رئيسية للأذية النسيجية و يعد تحديد النمط المسيطر ومن ثم ربطه مع المعلومات السريرية مفيداً للغاية في تضييق التشخيص التفريقي، يشكل الركود الصفراوي الفصيصي (أي القنيوي وداخل الخلايا الكبدية) قاسماً مشتركاً بين كل المرضى، وفيما يلي مميزات كل نمط من الأنماط الثلاثة، غير أنه في الممارسة العملية ممكن أن تتَّسم حالة واحدة بميزات من أكثر من نمط (Cho et al., 2021) :

1- النمط الصفراوي الانسدادي:

- غلبة التبدلات البابية على البرانشيمية.
- تمدد المسافات البابية بفعل الوذمة أو التليف.
- ارتكاس قنوي مع أو دون التهاب حول الأقنية الصفراوية.
- ملاحظة سدادات صفراوية ضمن الأقنية والقنيات.



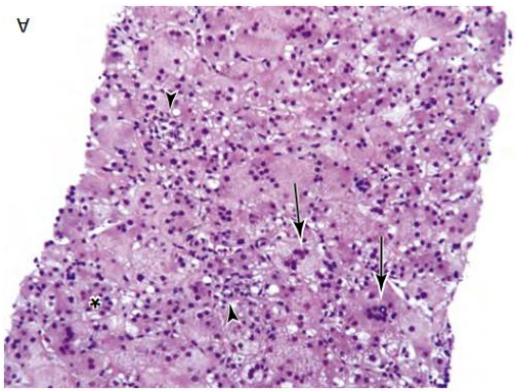
الشكل(13): النمط الصفراوي الانسدادي، تشير الأسهم إلى السدادات الصفراوية

2- التهاب الكبد الولادي:

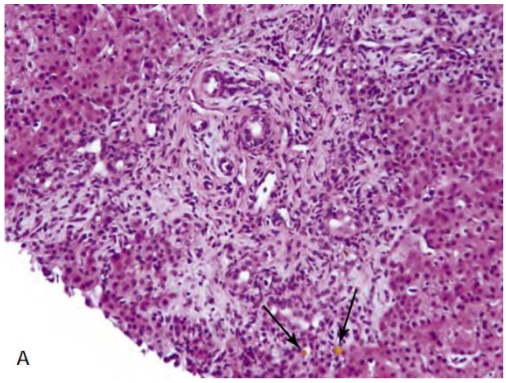
- التبدلات الفصيصية أبرز من البابية
- استحالة بالخلايا العرطلة واضحة مميزة بسهولة.
- تكوُّن الدم خارج النقي.
- تنخّر الخلايا الكبدية بدرجات متفاوتة.
- يندر مشاهدة التليف

3- ندرة الأقنية الصفراوية:

- غياب الأقنية الصفراوية في أكثر من 50% من المسافات البابية (شرط أن تتوافر 10 مسافات بابية للتقييم في الخزعة)
- نقص تصنع أو فقدان الأقنية ممكن أن يشاهد في أقل من 50% من المسافات البابية.



الشكل(14): التهاب الكبد الولادي، يشير السهم إلى تشكل الخلايا العملاقة في الكبد.



الشكل(15): نوة الأقنية الصفراوية، يلاحظ خلو المسافة البابية في الصورة من الأقنية والقنيات

يشكل النمط الأول(الانسدادي) النمط الأشيع مشاهدةً في سياق الرتق الصفراوي، بيد أنه يمكن لأمراض أخرى أن تتظاهر بهذا النمط وهنا تبرز أهمية التواصل الجيد بين المشرح المرضي وطبيب أمراض الجهاز الهضم لتوجيه الاستقصاءات المتممة التالية. أما في حال الإنتان يسيطر النمط الثاني على الصورة النسيجية، لكن قد تشوب الصورة أنماطاً أخرى بما فيها الانسدادي وندرة الأقنية لذا قد يدخل الإنتان في التشخيص التفريقي بغض النظر عن نمط الأذية الكبدية، تحديداً إنتان CMV. أما بالنسبة لإنتان الدم، فنادراً ما تجرى الخزعات للتشخيص ويكتفى بالتقييم السريري لكن في حال إجرائها النمط الانسدادي هو الأكثر تواتراً ، وهنا يكون الرتق الصفراوي أهم تشخيص تفريقي ولا بد من استبعاده أولاً . وأخيراً في حالة إصابة الطفل بالسفلس الولادي فالأذية النسيجية تتفاوت بين التهاب كبد خفيف لا نوعي إلى قصور كبد صاعق، قد يشاهد رشاحة التهابية جيبية مع بؤر نخرية دخنية التوزع تنتهي إلى تليف حول أشباه الجيوب (Cho et al., 2021).

عند الحديث عن التقييم النسيجي لخزعات الكبد، لابد من التطرق للتلوينات النسيجية الخاصة، لأن استعمالها بحكمة يحسن بشكل كبير من المعلومات التي تقدمها الخزعة الكبدية. لا يوجد معيار عالمي متفق عليه لمجموعة

التلوينات التي تُطبَّق روتينياً على خزعات الكبد، باستثناء ضرورة إجراء تلوين واحد على الأقل يسلط الضوء على التليف الكبدي(Clark & Torbenson, 2017) ، وهنا يلعب تلوين Masson trichrome دوراً هاماً ، إذ أنه قادر على إيضاح المسافات البابية والأوردية المركزية غير الواضحة بتلوين H&E بسبب صغر حجمها أو أن المقطع النسيجي كان مماسياً لها، عدا عن تلوين ماسون، يوضح الجدول التالي أشيع التلوينات النسيجية الخاصة المستخدمة في الممارسة العملية بالكبد (Saxena, 2018) :

الجدول(2): أشيع التلوينات النسيجية الخاصة في الممارسة الروتينية لخزعات الكبد واستعمالاتها

Stain	Diagnostic Use
Trichrome	Staging of fibrosis • Assess stage of disease • Facilitate therapeutic decisions • Assess efficacy of therapy • Compare efficacy of various therapeutic options Highlights the portal tracts and central veins, thus facilitating assessment of architecture
Reticulin	Demonstrates hepatic trabecular architecture Highlights cell loss and necrosis (collapse) Highlights thickened plates, which indicate regeneration Facilitates differentiation of hepatocellular carcinoma from nonmalignant nodules (see Chapter 31)
Iron (Prussian blue reaction)	Demonstrates presence, extent, and cellular localization (hepatocytes versus sinusoidal lining cells) of hemosiderin deposition Highlights iron containing macrophages
Periodic acid–Schiff	Demonstrates presence of storage cells in Gaucher disease and Niemann-Pick disease Demonstrates single or clusters of macrophages as markers of previous hepatocellular damage Demonstrates presence of alpha-1 antitrypsin globules
Rhodamine	Demonstrates copper deposition in Wilson disease and chronic biliary diseases

علاوة على ذلك، تحديد مرحلة المرض وفعالية الأذية الكبدية هو خطوة أساسية في تقييم خزعات الكبد، وثمة عدة نظم تقييم نصف كمية لهذا الغرض، أكثرها استخداماً نظام Batts-Ludwig (Goldblum et al., 2018) وهو النظام الذي استعمل في هذا البحث القسم العملي لتقييم درجة الالتهاب ومرحلة التليف.

مستجدات تشخيص الرتق الصفراوي:

مع تقدم علم الأمراض الجزيئي وعلم المقايسات، ظهرت مؤخراً وسائلَ تشخيصية رديفة تزيد من دقة الفحص النسيجي، فعلى سبيل المثال تُظهر معايرة MMP7 حساسية ونوعية وكفاءة تشخيصية أعلى من الواسمات الكيميائية الحيوية المتاحة حالياً . يلاحظ ارتباط بين ارتفاع مستويات MMP-7 المصلية والرتق الصفراوي، وتبين دراسة حشدية على جمهرة من أميركا الشمالية أنه من 399 طفلاً يعانون من الركود الصفراوي، 201 طفلاً مصاباً بالرتق الصفراوي و 198 بأمراض ركودية أخرى، بلغت حساسية معايرة MMP-7 94.03% ونوعيته 77.78% وخلصت الدراسة إلى تمتّع MMP-7 المصل بقدرة عالية على تمييز الرتق الصفراوي عن غيره من أسباب الركود الصفراوي الولادي، مما قد يبسِّط الخوارزميات التشخيصية و يُنقص من زمن الانتظار لإجراء التداخل الجراحي (Pandurangi et al., 2024).

على صعيد آخر، كون الرتق الصفراوي المعزول أشيع من المترافق بمتلازمات أو الوراثي، يحد من إمكانية اللجوء لاختبارات الDNA الجزيئية مثل Next Generation Sequencing (NGS) أو Polymerase Chain Reaction (PCR) للتشخيص، إذ أن هذه الوسائل تكشف عن عدد قليل من الحالات فقط (Lendahl et al., 2021) ، و في دراسة تم فيها إجراء Whole Exome Sequencing لمرضى الرتق الصفراوي المعزول، تعذَّر تحديد أي خلل مورثي مشخص (Rajagopalan et al., 2020) .

Table 19.3 Batts–Ludwig grading and staging of chronic hepatitis

GRADE		STAGE	
0	No activity Portal inflammation only No interface activity No lobular activity	0	No fibrosis
1	Minimal activity Portal inflammation Minimal interface activity Occasional lobular apoptotic hepatocytes	1	Portal fibrosis (fibrous portal expansion)
2	Mild activity Interface activity involving some or all portal tracts Mild lobular activity with little hepatocyte damage	2	Periportal fibrosis (portal expansion plus periportal irregularity; rare portal/portal septa)
3	Moderate activity Interface activity involving all portal tracts Moderate lobular activity with obvious hepatocyte damage	3	Septal fibrosis (bridging fibrous septa with architectural distortion; no obvious nodularity)
4	Severe activity ± bridging necrosis Prominent diffuse hepatocyte damage	4	Cirrhosis

الجدول(3): نظام Batts-Ludwig لتحديد درجة الالتهاب ومرحلة التليف في الكبد

التحديات والثغرات الحالية في تشخيص الرتق الصفراوي:

يشتمل الركود الولادي كما ذُكر سابقاً طيفاً متنوعاً من الأمراض ذات ثقل معتبر على الصعيدين الصحي والاقتصادي، وتتطور نسبة تستدعي الاهتمام منها إلى داء كبدي مزمن يتطلب في نهاية الأمر زرع كبد. كون اليرقان ظاهرة شائعة عند الولدان أغلب الأطفال يرسلون إلى المنزل بتطمينات مبالغ فيها دون إجراء تقييم أوسع، وهذه الممارسة بحد ذاتها تسبب تأخر إحالة الطفل المصاب بالرتق الصفراوي إلى طبيب مختص.

عادةً يجرى تصوير البطن بالأمواج فوق الصوتية أولاً للتفريق بين الأسباب داخل وخارج الكبدية للركود الصفراوي، اعتباراً أنه وسيلة تشخيصية غير غازية قادرة على استبعاد الاضطرابات خارج الكبدية سوى الرتق الصفراوي و تكشف تطور حدثية الرتق، إلا أن التهاب سرة الكبد يمكن أن يخفي العلامات الواسمة للرتق مما يقلل من حساسية هذه الوسيلة. يمثل كل من غياب المرارة أو شذوذها الشكلي وتضخم لمعة الشريان الكبدي موجوداتٍ تحسن من دقة تشخيص الرتق الصفراوي بالأمواج الصوتية لكن ممكن أن يحدث اختلاف في التفسير بين المراقبين. أيضاً مازالت المعايير المخبرية والسريرية لتمييز الرتق الصفراوي عن سواه باستخدام المعطيات المخبرية المتوافرة عند التظاهر السريري بحاجة لتأكيد من خلال دراسات عديدة المراكز. تاريخياً تعتبر ضخامة الكبدية القاسية موجهة للرتق الصفراوي لكن لا يمكن الاعتماد عليها فقط لتشخيص أكيد لأن عيوب الاستقلاب الخلقية الكبدية بما فيها عوز ألفا-1-أنتي تريبسين والتليف الكيسي ممكن أن تسببها، إضافة إلى ذلك تكون مستويات GGT المصلية

غالباً مرتفعة جداً في سياق متلازمة Alagille و التهاب الطرق الصفراوية المصلب و أي اضطراب يصيب بنية الطرق الصفراوي إصابةً بالغة.

يعتبر التقييم النسيجي لخزعة الكبد عبر الجلد وسيلة تشخيصية قيّمة للتقييم البدئي لمرضى الركود الصفراوي الأطفال وهي على مستوىً عالٍ من الدقة، ويعتمد التشخيص على الموجودات النسيجية من النمط الانسدادي المذكورة سابقاً . ولكن السمات الانسدادية تتطور بطريقة معتمدة على الوقت، وتشاهد أيضاً في سياق أمراض سبق ذكرها، علاوة على أن الصفات النسيجية النموذجية للاضطرابات داخل الكبدية المذكورة في الأدب الطبي لا تشاهد غالباً في سياق هذه المشكلة التشخيصية. مثلاً ، ندرة الأقنية الصفراوية المميزة لمتلازمة Alagille تتطلب أن تكون نسبة الأقنية الصفراوية الفصيصية إلى المسافات البابية أقل من 0.4 ، يتطلب ذلك اشتمال الخزعة على 20 مسافة بابية للتقييم، ويتعذر تحقيق ذلك في خزعات عبر الجلد، يمكن القبول بخمس مسافات على الأقل لكن مع تراجع في دقة التشخيص. كما أن النسبة بذاتها تتفاوت بين مراحل تطور الطرق الصفراوية وتتبدل بعد الولادة، ما قد يتسبب بزيادة تشخيص ندرة الأقنية عند الأطفال الخدج، غير أن ندرة الأقنية قد تكون تالية للإقفار والتسمم والالتهاب وليس فقط بسبب عيب تطوري(Quelhas et al., 2022) .

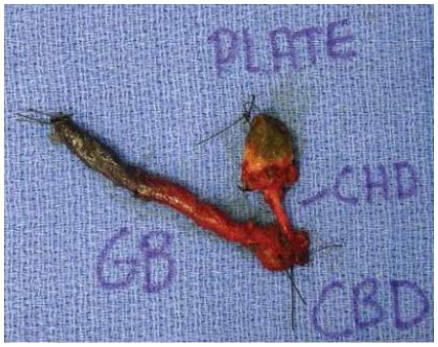
يعتبر تصوير الطرق الصفراوية أثناء العمل الجراحي المعيار الذهبي لتشخيص الرتق الصفراوي لكنه مضلل في 20% من الحالات وتساعدنا الاعتبارات الفيزيولوجية المرضية في فهم السبب: عرقلة جريان الصفراء خارج الكبد لا يحدث حصرياً بسبب الانسداد الميكانيكي الكلي المشاهد في الرتق الصفراوي بل أيضاً نتيجة لنقص تصنع الطرق الصفراوية بسبب تراجع تدفق الصفراء من داخل الكبد أو عدم تخلّق الطرق الصفراوية المرتبط بمتلازمة Alagille، وهنا يمكن أن يتسبب تعريض الطفل لمفاغرة بابية معوية بناءً على نتيجة إيجابية كاذبة بعواقب إنذارية وخيمة.

نظراً لكل هذه الثغرات في التشخيص التفريقي للرتق الصفراوي، التحليل النسيجي الدقيق لبقايا الطرق الصفراوية من قبل مشرح مرضي خبير يعتبر بالغ الأهمية.

التشريح المرضي للرتق الصفراوي Pathology of Biliary Atresia:

- **موجودات الفحص العياني Gross Findings:**

يأخذ الكبد المستأصل قبل الزرع عند المرضى غير الخاضعين لجراحة كاساي لوناً أخضرَ داكناً ، وقواماً صلباً ويظهر سطح القطع تشمعاً صغير العقيدات. أما إذا استؤصل الكبد بعد سنوات عدة من جراحة كاساي، فيحافظ الكبد على اللون والقوام الموصوف توّاً لكن يلاحظ تشكل عقيدات كبيرة في المنطقة حول السرية محاطةً بنسيج كبدي يبدي تشمع صغير العقيدات ويعزى ذلك إلى تقدير أن جراحة كاساي تسهل تصريف الصفراء من شدف الكبد 4-5-8 مما يسرع ترميم المنطقة حول السرية فتظهر العقيدات التجددية الكبيرة. في كلتي الحالاتي السابقتين يلاحظ تمدداً في الطرق الصفراوية داخل الكبد بشكل شعاعي من المنطقة حول السرية واحتباس الصفراء بداخلها (Saxena, 2018)، أما الفحص العياني للطرق الصفراوية خارج الكبد يشكف عن غيابها بشكل تام، أو وجود بقايا حبلية تليفية ذات لمعات ضيقة أو غائبة، المرارة عادة تكون على شكل قيلة مخاطية أو ضامرة فارغة من الصفراء (Mills et al., 2022).

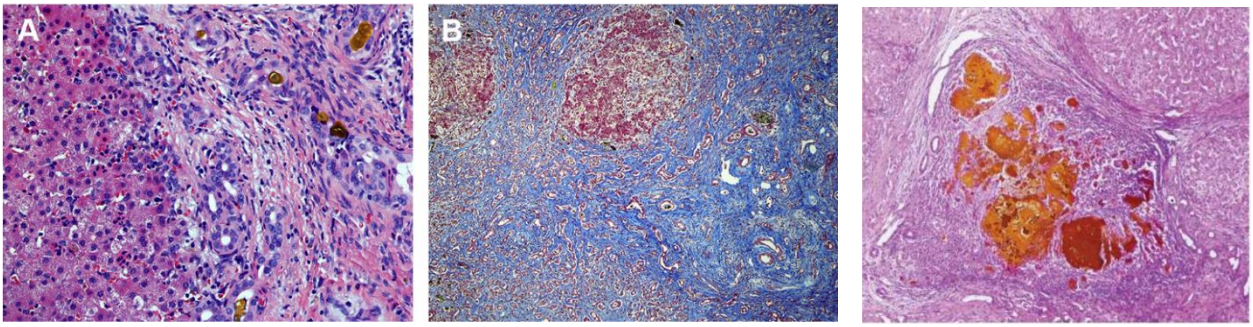


الشكل(16): المنظر العياني للكبد والطرق الصفراوية المصابة بالرتق الصفراوي.

- **الموجودات المجهرية Microscopic Findings:**

ما السمات المجهرية للرتق الصفراوية إلا انعكاسٌ للانسداد الناتج عنه في الطرق الصفراوية، إذ يلاحظ تمدد المسافات البابية بفعل الوذمة وتكاثر قنوي ملحوظ مشكلاً عدة قنيات صفراوية في المسافات البابية، مترافقاً برشاحة التهابية خفيفة الشدة والكمية. إضافة للموجودات السابقة، تتواجد السدادات الصفراوية في الأقنية والقنيات الصفراوية، وقد تغيب الأقنية بين الفصية تماماً مع تقدم سير المرض. يلاحظ أيضاً تسمك جدر الشرينات البابية وزيادة نسبية في عددها، وتقريباً دائماً يشاهد التليف البابي بدرجات متفاوتة حسب عمر الطفل وتطور الآفة (Saxena, 2018) .

أما البرانشيم الفصيصي للكبد فيبدي ركود صفراوي بدرجات متفاوتة لكن ملحوظ عادةً، ويكون الركود داخل الخلايا الكبدية وقنيوياً على حد سواء، مشكلاً ما يعرف باسم الزهيرات الركودية (cholestatic roesttes).



الشكل(17):المظاهر المجهرية للرتق الصفراوي: A- التكاثر القنوي. B-تشمع صغير العقيدات. C- سدادات صفراوية.

مؤخراً لوحظ سمة جديدة مثيرة للاهتمام في الرتق الصفراوي، وهي تراكم البروتين النشواني من النمط بيتا-على غرار داء الزهايمر- حول الأقنية الصفراوية عند كل من المرضى المصابين بالرتق الصفراوي وفئران التجارب، نتيجة لتعديل طارئ على عدة مورثات مسؤولة عن معالجة بروتين الأميلوئيد، وهذا الاكتشاف يحتاج مزيداً من البحث لمعرفة إن كان النشواني بيتا سبباً أم وسيطاً للأذية الخلوية أم متفرجاً جانبياً في إمراضية الرتق الصفراوية،

كما أنه يعد بإمكانية توافر وسيلة تشخيصية متممة من خلال معايرة بيتا أميلويد في المصل (Babu et al., 2020).

سبق ذكر محوريّة التقييم النسيجي للكبد إنذاريّاً ، إذ يلاحظ علاقة عكسية بين درجة التليف والتعبيرية عن SMA وبقيا الكبد الأصل (أي غير المزروع)، بينما لا توجد علاقة بين كل من درجة والركود الصفراوي والرشاحة الالتهابية والتكاثر القنوي وبقيا الكبد، أما التعبيرية عن CD20 في الرشاحة الالتهابية فلها علاقة إيجابية مع بقيا الكبد الأصلي. تجدر الإشارة لأنه اعتماد فترات متابعة أطول ومعايير موحدة معتمدة واضحة لتقييم درجة التليف ضرورية لإثبات العلاقة بين التليف وتدني الوظيفة الكبدية (Higashio et al., 2022) .

تشير دراسة أخرى إلى وجود أهمية للتعبير عن CK20: تعبّر أغشية الخلايا المبطنة للطرق الصفراوية والمرارة عن CK20 عند الأطفال دون6 سنوات، وبالتالي يشير إلى عدم نضج نسيجي، وبالتالي تلاحظ إيجابيته في حالات الرتق الصفراوي (La Pergola et al., 2021) .

إذاً خلاصةً ، يمثل توذم المسافات البابية والتبدلات الالتهابية وتكاثر الأقنية والسدادات الصفراوية ضمن المسافات البابية الصورة النسيجية النموذجية للرتق الصفراوي، وقد تكون أقل وضوحاً عند الأطفال الصغار جداً، وهي ذات الموجودات المشاهدة في اعتلال الطرق الصفراوية الكبيرة الانسدادي مهما كان سببه، وقبل الانتقال إلى التشخيص التفريقي للرتق الصفراوي، تجدر الإشارة إلى أنه في حالات قليلة يمكن مشاهدة تبدلات تصعب تفريق الرتق عن العنصر الرئيس في قائمة التشخيص التفريقي وهو التهاب الكبد الولادي مجهول السبب Neonatal Idiopathic Hepatitis (INH) ، إذ قد يلاحظ في بعض الحالات استحالة الخلايا الكبدية إلى خلايا عملاقة، وتكون الدم خارج النقي و التنكس البالوني وأذية الخلية الكبدية، كما أن التبدلات البابية قد لا تكون جليّة في المراحل الباكرة للمرض، ويجب إعادة الخزعات غير التشخيصية المجراة في الستة أسابيع الأولى من الحياة إذا كان الشك السريري بالرتق الصفراوي قوياً، فضلاً عن أنَّ تفسير الخزعات الكبدية لا يعتمد فقط على ديناميكية المرض بل على خبرة

المشرح المرضي، ورغم ذلك يشاهد كلٌّ من التشخيص الزائد overdiagnosis و إغفال التشخيص underdiagnosis في عدد قليل من الحالات حتى عند أكثر الأيادي خبرةً (Saxena, 2018).

التشخيص التفريقي للرتق الصفراوي:

عندما تبدي الخزعة الكبدية ملامح داء انسدادي صفراوي، فإن التشخيص التفريقي يشتمل على اعتلال الكبد بالتغذية الوريدية الكاملة و متلازمة Alagille وعوز ألفا–1–أنتي تريبسين والتليف الكيسي والتهاب الطرق الصفراوية المصلب الولادي وكيسات القناة الصفراوية وسواها من أسباب الانسداد الميكانيكي. ستتناول الفقرات التالية هذه العناصر بشيء من التفصيل لإيضاح أوجه التشابه والتباين بينها وبين الرتق الصفراوي

- **التهاب الكبد الولادي المجهول السبب Idiopathic Neonatal Hepatitis:**

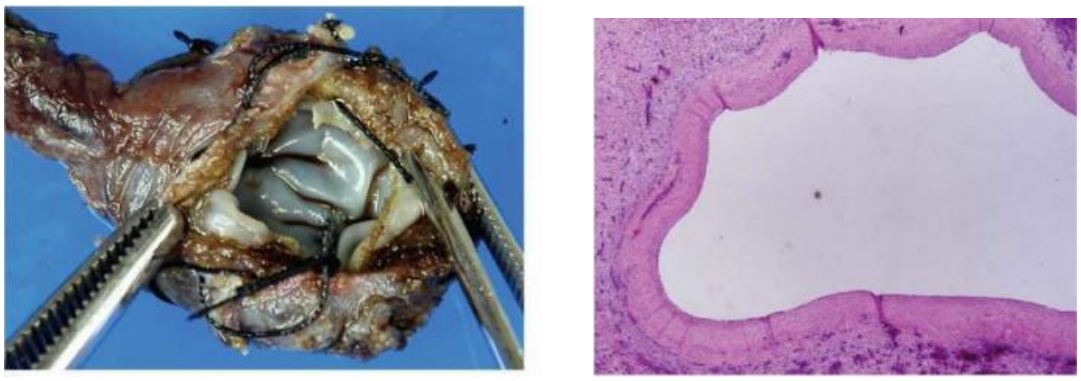
يلاحظ في الخزعات الكبدية في سياق INH ركودة صفراوية، التهاب فصيصي، واستحالة بالخلايا العملاقة بالإضافة لتبدلات كبدية ترميمية و تكون دم خارج النقي (Mills et al., 2022)، وتعتبر خزعة الكبد أدق وسيلة للتفريق بينه وبين الرتق الصفراوي، رغم أن التغيرات المذكورة سابقاً لا تشاهد في كل حالات التهاب الكبد الولادي، إلا أن التكاثر القنوي والسدادات الصفراوية والتليف البابي هي أهم صفات تفرق الرتق الصفراوي عنه (Saxena, 2018).

- **كيسات القناة الجامعة Choledochal Cysts:**

هي توسعات كيسية تشمل الأقنية الصفراوية داخل و/أو خارج الكبد، 80% من الحالات تشخص عند في الطفولة، ناجمة عن تشوه تطوري في وحدة الطرق البنكرياسية الصفراوية، ينتج عنه قناة وحيدة مشتركة طويلة(10 ملم) عوضاً عن القناتين البنكرياسية والصفراوية المشتركة، مما يؤهب لارتجاع مفرزات البنكرياس إلى الأقنية الصفراوية ثم تلفها وتوسعها (Brown et al., 2023).

تشابه كيسات الأقنية الصفراوية نسيجياً الرتق الصفراوية إلى حد قد يحول دون التفريق بينهما اعتماداً على الخزعات فقط، إذ يُظهر الفحص النسيجي تسمك وتليف جدر الأقنية الصفراوية، والتهابها، بالإضافة إلى فرط تصنع ظهاري، ويزداد الأمر صعوبة إذا كان الرتق الصفراوي من النمط الكيسي. لذا تساعد الإجراءات الشعاعية الإضافية بشكل كبير في التشخيص (Shaughnessy et al., 2020) .

الشكل(18): المنظر العياني والمجهري لكيسات القناة الجامعة

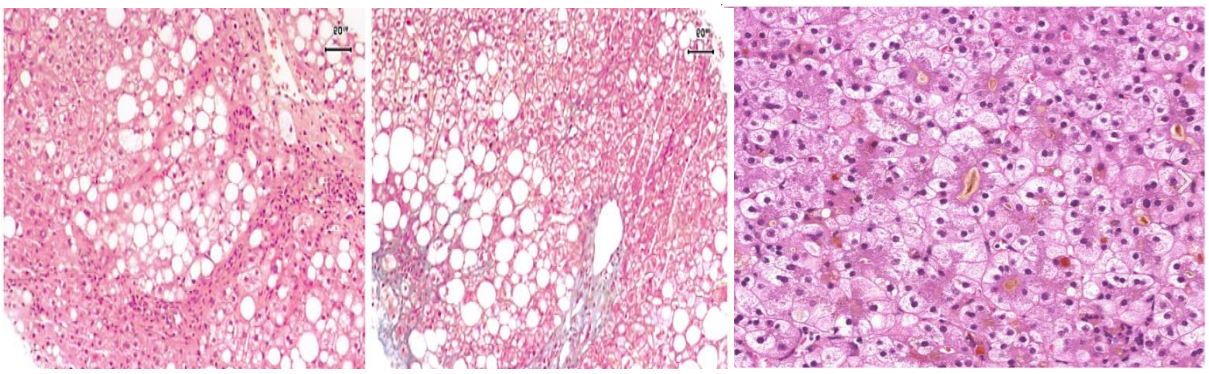


- **اعتلال الكبد المرتبط بالتغذية الوريدية الكاملة Parenteral Nutrition–Associated Liver Disease:**

يسمى أيضاً الركود الصفراوي المتعلق بالتغذية الوريدية، ويظهر كاختلاط للتغذية الوريدية الكاملة طويلة الأمد (أكثر من 14 يوماً). تشترط الجمعية الأوروبية للتغذية السريرية والاستقلاب غياب أية أذية بدئية مرافقة، بما في ذلك الانسداد الصفراوي، ويتقاسم مع الرتق الصفراوي عوامل خطورة معينة، الخداج تحديداً، ويدخل معه التشخيص التفريقي نظراً لكونه أشيع عند الأطفال من البالغين.

ثمة تظاهران نسيجيّان أساسيّان في PNALD، أما عند الرضع و الأطفال الصغار فيسيطر الركود الصفراوي على الصورة النسيجية، وهنا قد يقلد الرتق الصفراوي، مع تنكس بالوني في الخلايا الكبدية، فرط تصنع خلايا كوبفر، و تكوين الدم خارج النقي الذي قد يشاهد نادراً في سياق الرتق. وأما عند المرضى الأكبر سناً فتشحم الكبد صغير وكبير الحويصلات شائع الحدوث، لكنه وغيره من أنماط أذية الخلايا الكبدية ليس ميزة في الرتق الصفراوي، ومع ذلك قد يقلد الرتق في هذه المرحلة خاصة في حال محدودية

الخزعة نظراً لترافق تشحم الكبد الباكر بارتشاح لمفاوي حول بابي، وانتهائه بالتليف (Żalikowska-Gardocka & Przybyłkowski, 2020).



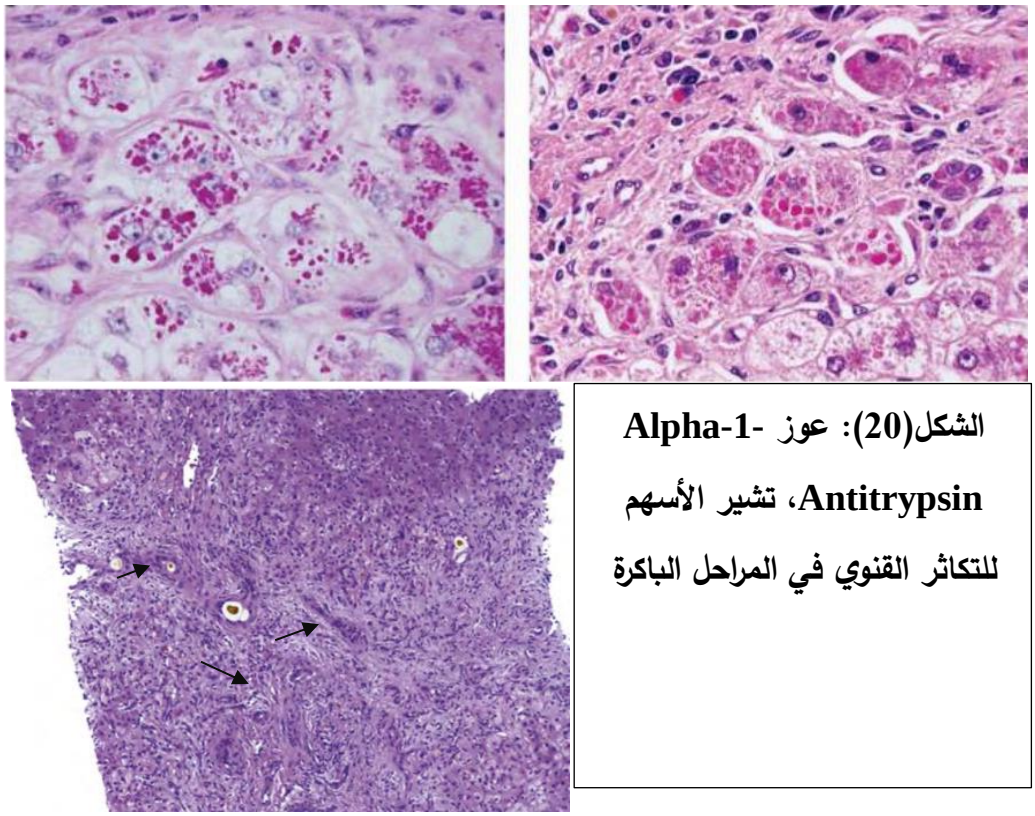
الشكل(19): الموجودات المجهرية في PNALD، الركودة في المراحل الباكرة (*) والتشحم في المراحل المتأخرة.

- **عوز alpha-1-antitrypsin:**

هو أشيع مرض وراثي كبدي ولادي، ومن أشيع أسباب التهاب الكبد الولادي عند الأطفال ذوي الأصول الأوروبية الشمالية خصوصاً . أشيع تظاهر سريري هو التهاب الكبد الركودي الولادي، كما هو الحال في الرتق الصفراوي. رغم أن تحري النمط الظاهري الجيني هو المعيار الذهبي في التشخيص، تستطب خزعة الكبد عند عدم توافر هذه الوسيلة ومن أجل تحديد امتداد الأذية الكبدية والتليف، والخزعة هي المعيار الذهبي في هذا السياق.

يلعب وقت أخذ الخزعة الكبدية دوراً أساسياً في التظاهر النسيجي للمرض، ففي المراحل المتأخرة من المرض تتجلى السمة النسيجية المميزة لعوز AAT ألا وهي تشحم الكبد وتوضع لقطيرات محبة للأيوزين ضمن خلايا الكبد، إيجابية التلوين بكاشف شيف الدوري PAS، بالإضافة إلى تليف بابي سريع الترقي يصل في المراحل المتقدمة إلى تشمع كبدي. إنما في أوائل المرض، قد يصعب تمييز هذه القطيرات ويبدو

بشكل خادع التليف البابي والتهاب هما المسيطران، مما يستوجب نفي الرتق الصفراوي أولاً (Meseeha & Attia, 2024).



الشكل(20): عوز Alpha-1-Antitrypsin، تشير الأسهم للتكاثر القنوي في المراحل الباكرة

- **تناذر Alagille:**

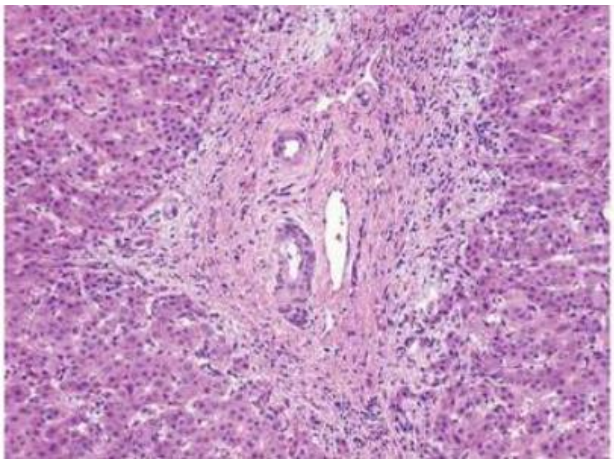
تناذر Alagille هو اضطراب جسمي سائد ناجم عن طفرات في مورثة JAG1 أو NOTCH2، وهو مرض جهازي يصيب الكبد والجهاز الكبدي الوعائي والكلية والجهاز الهيكلي والقحف والعين، بنفوذية متفاوتة.

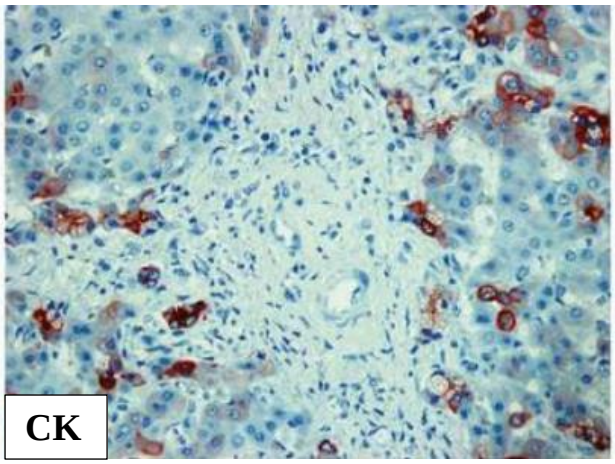
يتظاهر التناذر كبدياً بركود صفراوي وعلى المستوى النسيجي تشكل ندرة الأقنية الصفراوية الموجودة الأهم. كما ذكر سابقاً ، تتراوح نسبة الأقنية الصفراوية إلى المسافات البابية بين 0.9 إلى 1.8، وتُعرَّف ندرة الأقنية الصفراوية حسب Alagille بانخفاض النسبة ما دون 0.5 ورغم نوعية هذه الموجودة إلا 7أنها تلاحظ في ثلثي الحالات تقريباً فقط عندما تؤخذ الخزعة قبل عمر الستة أشهر، كما أنها ليست صرفة،

إذ يرافقها تكاثر في القنيات و التهاب كبد بالخلايا العرطلة، ويتسبب ذلك بتشخيص خاطئ كرتق صفراوي.

يزداد تواتر ندرة الأقنية الصفراوية والتليف بالتقدم بالعمر على عكس الخلايا العرطلة، كما قد تشاهد سدادات صفراوية قنوية في 22% من المرضى بعمر ثلاثة أشهر أو أقل.

كل ما سبق يستوجب الربط السريري والفحص الشامل للطفل المريض لتحري امتداد جهازي للركود الصفراوي، مع توثيق وجود أية سحنة مميزة (Kohut et al., 2021) .





الشكل(21): تناذر Alagille ، يلاحظ غياب الأقنية في المسافات البابية بالتلوين الروتيني والمناعي بCK7 و السحنة المميزة لمرضى تناذر Alagille: تباعد العينين و ارتكازهما الواطئ مع زيادة عرض جذر الأنف.

- **التهاب الطرق الصفراوية المصلب الولادي:**

بدايةً لابد من لفت النظر إلى أن التهاب الطرق الصفراوية المصلب الولادي هو داء مختلف تماماً عن التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي المشاهد عند البالغين بآلية مناعية ذاتية، إذ أن الأخير عملياً لا يصيب الأطفال، على نقيض نظيره عند البالغين، يحدث التهاب الطرق الصفراوية المصلب الولادي نتيجة طفرة جسمية سائدة على حساب المورثة DCDC2 (Wei et al., 2023) .

لمحة إنذارية:

بقيا الكبد الأصل (غير المزروع):

ثمة عدة عوامل متعلقة بالمريض والعلاج المستعمل تتحكم بنواتج الرتق الصفراوي وهي تتفاوت في أهميتها الإنذارية بشكل ملحوظ، وبينما لا تحقق معظم الواسمات الحيوية للركود الصفراوي ووظيفة الخلايا الكبدية والالتهاب والتليف نتائجَ مُتَّسقة بين الدراسات المختلفة، يبقى مستوى البيليروبين المصلي خلال 3 أشهر تالية للعمل الجراحي أدقَّ مشعر تنبؤي لبقيا الكبد الأصل(Hukkinen et al., 2020).

العوامل الإنذارية المتعلقة بالمريض:

1- **العمر:**

يعد عمر الطفل عند إجراء التصحيح الجراحي للرتق مشعراً تنبؤياً قوياً إذ تتراجع بقيا الكبد مع تقدم عمر المريض، لكن عند إجراء العمل الجراحي بالوقت المناسب -تحديداً قبل عمر الشهرين- يلاحظ عدم وجود ترابط ذي دلالة إحصائية هامة بين عمر الطفل وبقيا الكبد(Hukkinen et al., 2020).

2- امتداد الإصابة بالرتق:

تترافق الأشكال النادرة من الرتق الصفراوي المحصور في مستوى القناة الصفراوية الجامعة أو القناة الكبدية مع بقيا أفضل للكبد وعلى النقيض فإن التخريب الكامل للشجرة الصفراوية الذي يمثل 80 % من الحالات أقل عنوّاً للتصحيح الجراحي(Hukkinen et al., 2020).

3- وجود تشوهات خلقية أو أمراض مرافقة للرتق الصفراوي(Hukkinen et al., 2020):

تناذر BASM المذكور سابقاً يحمل إنذاراً أسوأ من الرتق الصفراوي المعزول بالإضافة إلى تأخر تصفية البيليروبين، يعزى ذلك إلى صعوبات جراحية تقنية ناتجة عن تشوه المعالم التشريحية الطبيعية للكبد على الرغم من تطور التليف بوتيرة أبطأ في سياق هذا التناذر، ومع ذلك تشير بعض الدراسات إلى غياب العلاقة بين تناذر BASM وبقيا الكبد الأصل. عدا عن ذلك تتقاصر معدلات بقيا الكبد الأصلي عند الأطفال المرضى بالرتق الصفراوي إيجابيي أضداد CMV مقارنةً بأقرانهم سلبيي المصل.

القيمة التنبؤية للموجودات النسيجية:

1- التليف الكبدي:

إنَّ شدة التليف الكبدي لاسيما بلوغها التشمع عند إجراء المفاغرة البابية المعوية محددٌ هامٌ لنتائج بعد العمل الجراحي على الكبد، كما ترتبط موجودات التصوير الطبي التي تقترح تشمع الكبد بتراجع بقيا الكبد. أما نسيجياً ، فتظهر عدة دراسات حيث يبدي غالبية المرضى تليفاً كبدياً متقدمَ المرحلة عند إحالتهم للمفاغرة البابية المعوية أن غياب التليف الجسري والتشمع يترافق بمعدلات بقيا أفضل. أما في منحىً آخر، لم يلاحظ ارتباط بين مرحلة التليف ونتائج بعد العمل الجراحي في عدة دراسات حشدية كبيرة، وقد تكون صعوبة الربط بين التليف قبل مرحلة التشمع والعواقب انعكاساً لأخطاء الاعتيان المتأصلة في طبيعة إجراء الخزعة الكبدية وطرق التقييم النسيجية نصف الكمية المعتمدة لتحديد مرحلة التلييف. بينما

تم إثبات وجود ترابط بين التليف وبقيا الكبد الأصل باستخدام طريقة محوسبة لتقدير كمية التليف (Hukkinen et al., 2020).

إضافة لكل ما سبق، ثمة مشعرات بديلة للتليف الكبدي الفعال ذات ارتباط بالبقيا، إذ تترافق المستويات الكبدية المنخفضة من بروتين a–smooth muscle actin (SMA) وتناقص التعبير الجيني عنه بتحسن بقيا الكبد، كما أنه توضح دراسات ملاحظة زيادة التعبيرية عن الجينات المتعلقة بإنتاج السدى خارج الخلوي عند المرضى ذوي معدلات بقيا منخفضة لسنتين، على عكس زيادة التعبيرية عن الجينات التي تشارك نواتجها في استقلاب الغلوتاتيون (Hukkinen et al., 2020) .

2- **الالتهاب:**

على الرغم من أنه تم الربط بشكل واضح بين تعطيل الاستجابة المناعية وعمل السيتوكينات و الأذية البدئية للأقنية الصفراوية في سياق الرتق، إلا أنه ما زال الغموض يساور العلاقة بين الواسمات الالتهابية لهذا الخلل و تقدم الأذية الكبدية ونواتجها على الكبد الأصل. لوحظ أن مرضى الرتق الصفراوي الذين يرجح عندهم التعبير الجيني ذو السمة الالتهابية يحققون معدلات بقيا أطول من أقرانهم ذوي البصمة الجزيئية التي يغلب عليها تفعيل الحدثية التليفية، كما أن درجات الالتهاب النسيجية الأعلى قبيل المفاغرة البابية المعوية ترتبط بتحسن بقيا الكبد، مما يشير إلى كون الالتهاب البابي الفعال مؤشرٌ بديل لأنّ المرض في مراحل باكرة قابلة للإصلاح، إلا أنه تعذَّر إثبات هذه الموجودات من خلال دراسات أكبر وأحدث.

على صعيد آخر، يبدو أن تفعيل الإنترلوكين 8 يتوسط أذية الأقنية الصفراوية، وارتفاع مستوياته الدورانية في غضون شهرين قبيل المفاغرة البابية المعوية يرتبط بتناقص بقيا الكبد، كما يترافق ذلك بيرقان وفرط توتر وريد الباب بشكل معند خلال المتابعة بعد المفاغرة. أما المستويات المصلية المرتفعة من الإنترلوكين 12 –المعدل لوظيفة الخلايا القاتلة الطبيعية– يتنبأ بتحسن تصفية البيليروبين و بقيا الكبد (Hukkinen et al., 2020).

3- اعتلال الطرق الصفراوية:

يترافق -كما سبق بيانه- ترقي التليف في أمراض الكبد الركودية المزمنة بتكاثر شاذ للقنيات داخل الكبدية، ويساهم تقدير شدة رد الفعل هذا كواسم إنذاري في اعتلال الطرق الصفراوية بما فيها الرتق الصفراوي، إذ سُجِّل أن التكاثر القنوي الشديد يترافق بترقٍّ أسرع للتليف الكبدي بعد العمل الجراحي، كما أن امتداد التكاثر القنوي إيجابي CK7 قبيل المفاغرة البابية المعوية يتنبأ ببقيا الكبد (Hukkinen et al., 2020) .

القسم العملي

الفصل الأول: مبررات وأهداف الدراسة:

1- مبررات الدراسة Rationale:

يبرَّر هذا البحث بالدور الرئيسي لخزعات الكبد في مقاربة الركود الصفراوي عند الأطفال، والتشابه النسيجي بين الرتق الصفراوي وطيف واسع من الآفات الكبدية الركودية، وتبعات تشخيص الرتق الصفراوي أو إغفاله على حالة المريض الصحية والمادية، بالإضافة للتفاوت العالمي في وبائيات الرتق الصفراوي، مما يستلزم تحضير قاعدة بيانات محلية تشمل ما أمكن من المعلومات، أساساً لمزيد من الدراسات المستقبلية.

2- الفرضية البحثية Hypothesis:

يقوم هذا البحث على فرضية أنه بالمقارنة بين الموجودات النسيجية للرتق الصفراوي ودونه من أسباب الركود الصفراوي الولادي، يمكن تحري سمات نسيجية يقترح وجودها الرتق الصفراوي سبباً للركود الصفراوي الولادي.

3- أهداف الدراسة Study Objectives:

ستقدم هذه الدراسة تفصيلاً بالتبدلات النسيجية التي يمكن أن توجه المشرح المرضي لوضع الرتق الصفراوي في تقرير الخزعة كتشخيص مثبت أو اقتراحه ضمن لائحة تشخيص تفريقي، بالإضافة لرفد قواعد البيانات بمعلومات وبائية تخص الجمهرة الهدف.

4- أهمية الدراسة Study Significance:

تأتي أهمية الدراسة من كون الرتق الصفراوي سبباً مهماً من أسباب الركود الصفراوي الولادي، مهماً سواءً لشيوعه كسبب للركود أو لتبعاته المرضية أو العلاجية; إذ يتطلب علاجه إجراء جراحة كاساي وزرع الكبد فيما بعد. لذا يعتبر تشخيص الرتق الصفراوي في الجمهرة المدروسة أولويةً لا يجب إغفالها، كما أن التشخيص الخاطئ يعرّض الطفل للخضوع لاختبارات تشخيصية وخيارات علاجية باضعة ومكلفة. وعلى صعيد آخر فإن الممارسة الطبية الحالية تعتمد على مقاربة المريض عبر فريق

متعدد الاختصاصات (MDT) ولهذه الدراسة دور في حث المشرح المرضي على التواصل الجيد مع زملائه المشرفين على حالة الطفل المريض، و تحسين نوعية هذا التواصل من خلال حسن صياغة التقرير النهائي للخزعة بشكل يوجه الاستقصاءات الطبية التالية في الاتجاه الصحيح.

الفصل الثاني: الطرائق Methods:

1-تصميم البحث Study Design:

دراسة حالة-شاهد مع مطابقة Matched case-control study:

- تعريف مجموعة الحالات: الأطفال المشخصين سريرياً في مشفى الأطفال بركود صفراوي، وأُخذ منهم خزعات كبد عبر الجلد أو جراحياً ، وكان التشخيص النسيجي رتق طرق صفراوية، وتم إثبات التشخيص بالمتابعة بعد الخزعة.

- تعريف مجموعة الشواهد: الأطفال المشخصين سريرياً في مشفى الأطفال بركود صفراوي، وأخذ منهم خزعات كبد عبر الجلد أو جراحياً ، وأظهرت الخزعات النسيجية سبباً آخر للركود غير الرتق الصفراوي.

- نسبة المطابقة: 2:1 أي لكل حالة شاهدين، والمطابقة تتم على أساس الجنس والعمر عند أخذ الخزعة.

- طريقة المطابقة: يتم أولاً مطابقة كل حالة مع شاهد واحد، ثم تطابق الحالات مع الشاهد الثاني، وفي حال عدم وجود عدد مناسب كافٍ من الشواهد تحقق شرطي المطابقة ومعايير الاشتمال والاستبعاد، فيمكن مطابقة الشاهد الواحد بعدة حالات، على أن يكون اختيار الشاهد عشوائياً ، ولا يُخِلُّ بالمطابقة، وألا يزيد عدد الحالات التي قوبلت بالشاهد عن 10. أي أن المطابقة تمت بطريقة الأزواج (matched pairs) وبالمطابقة العنقودية (clustered matching).

2- حساب حجم العينة:

الجمهرة المستهدفة هم كل المرضى المشخصين سريرياً بركود صفراوي في مشفى الأطفال بدمشق، الذين أجري لهم خزعات كبد عبر الجلد أو مفتوحة من تاريخ 2010/1/1 حتى 2020/12/31، ويقدر حجم الجمهرة بالرجوع إلى أرشيف المشفى وقسم التشريح المرضي 474 مريضاً . باعتماد مستوى ثقة 95% وفاصلة ثقة 5%، يكون حجم العينة ما لا يقل 213 عينة، وتم الحساب باستخدام موقع sample size calculator.

3- معايير الاشتمال والاستبعاد:

أولاً: معايير الاشتمال:

1- أن يكون التشخيص قائماً على الاستقصاءات السريرية المجراة تلازماً وتوافقاً مع نتيجة التشريح المرضي لخزعة الكبد في مخبر التشريح المرضي في مشفى الأطفال.

2- أن تسمح الخزعة بتقييم وافٍ للمتغيرات المدروسة، وبالعودة إلى الأدب الطبي اختير أن يكون أكبر بعد للعينة سواءً خزعة بالإبرة أو خزعة مفتوحة لا يقل عن 4 ملم، وأن تحوي العينة على 5 مسافات بابية على الأقل. وبما أن الدراسة راجعة، والمرضى مثبت تشخيصهم بوسائل متممة، والدراسة غير معنية بتقييم الكفاءة التشخيصية لخزعات الكبد، فالشرط الثاني (عدد المسافات) يمكن أن يتبدل حسب كل ما سبق.

3- في حال كان للمريض الواحد عدة خزعات، تؤخذ الخزعة الأقدم القابلة للتقييم، نظراً لترقي المرض المدروس اعتماداً على الزمن.

ثانياً : معايير الاستبعاد:

1- العينات ذات القيمة التشخيصية الزهيدة، كغياب المسافات البابية تماماً، أو الخزعات السطحية أو الخزعات سيئة التحضير المخبري بشكل غير قابل للإصلاح بإعادة التحضير.

2- وجود التشمع الكبدي (التليف مرحلة 4 حسب السلم المعتمد والسابق إيضاحه في القسم النظري) وذلك حرصاً على موضوعية البحث، إذ نظراً لكون التشمع نتيجةً نهائية لكل أمراض الكبد المزمنة تفقد الموجودات النسيجية حساسيتها ونوعيتها.

3- أن تُحال الخزعة للقراءة في مخبر خارجي، لأن ذلك يحول دون تقييم الصورة النسيجية.

4- العينات الواردة إلى المخبر كاستشارة خارجية وغير المقبولة في مشفى الأطفال بإضبارة، نظراً لغياب المعطيات السريرية واسترداد أهل الطفل المادة التشخيصية من بلوكات شمع وسلايدات بعد صدور التقرير النهائي.

تجدر الملاحظة أيضاً أنه سيتم مراجعة الحالات التي فيها تفارق بين الصورة النسيجية والسريرية بدقة، إن كان تقرير التشريح المرضي يقترح أو يوجه للرتق الصفراوي وتم إثباته بالاستقصاءات المتممة، سيتم اشتمالها في مجموعة الحالات، أما في حال تنافى التشخيص النهائي مع الرتق الصفراوي سيتم اعتبارها ضمن مجموعة الشواهد.

بعد تطبيق معايير الاشتمال والاستبعاد، اشتملت مجموعة الحالات 76 عينةً لمرضى مشخصين بالرتق الصفراوي، وباعتماد نسبة مطابقة 2:1 والمطابقة حسب الجنس والعمر كان حجم مجموعة الشواهد 152 حالةً ، ليصبح حجم العينة الإجمالي 228 حالة.

4- مكان الدراسة Study Center:

تمت الدراسة في مخبر التشريح المرضي في مشفى الأطفال الجامعي في دمشق.

5- جمع البيانات والمتغيرات:

تم أولاً التأكد من أن أرشيف مخبر التشريح المرضي في مشفى الأطفال يحتفظ بالعينات المشمولة بسنوات الدراسة، ثم تم استخراج قوائم سنوية من الأرشيف الالكتروني لمشفى الأطفال الجامعي للأطفال المشخصين بالركود الصفراوي الولادي، تبيّن اسم الطفل ورقم اضبارته والتشخيص النهائي حسب آخر زيارة للطفل وفق التصنيف الدولي العاشر للأمراض (ICD10). بعد ذلك تم مطابقة أرشيف المشفى مع أرشيف المخبر لتحديد المرضى الذين أُرسِلت خزعاتهم وتمت قراءتها في مخبر التشريح المرضي، ونهايةً تم استخراج السلايدات المجهرية اللازمة وقراءتها. تم تنظيم قيم المتغيرات في ملف Excel يحوي جدولاً يبين قيم المتغيرات في مجموعة الحالات (Cases) ومجموعة الشواهد الأولى (Control1) والثانية (Control2)، دون تضمين ما يدل على هوية المريض من اسم أو رقم اضبارة.

تم تقييم السلايدات الملونة روتينية (H&E) والتلوينات الخاصة إن وُجِدَت باستخدام المجهر الضوئي بطريقة منهجية تشمل تقييم المسافات البابية والبرانشيم الكبدي والخلال وأشباه الجيوب ثم تسجيل قيم المتغيرات المحددة في الفقرة التالية، ولتقليل الانحياز الانتقائي وأخطاء تسجيل البيانات التي لا بد منها في تصميم دراسة الحالة شاهد والدراسات الراجعة عموماً، اتُّخذَت الإجراءات التالية:

1- تمت القراءة المجهرية بشكل معمى، أي لا يتم الاستعانة بتقرير التشريح المرضي المؤرشف إلا من أجل:

- مطابقة عمر المريض ورقم الإضبارة مع الأرشيف.
- التأكد من كفاية الخزعة للنظر في إمكانية تحضير سلايدات إضافية بغرض تقييم أشمل او استبعاد العينة.
- الاطلاع على التشخيص النهائي فقط لفرز العينات بين حالات وشواهد بعد التأكد من توافق التشخيص سريرياً ونسيجياً.

2- التقليل ما أمكن من عملية نقل البيانات، إذ تم نقل بيانات الحالات مرة واحدة فقط من سجل ورقي معد مسبقاً إلى ملف Excel، أما الشواهد تم تسجيل بيانتها مباشرةً على ملف Excel.

3- تمت مراجعة سلايدات الحالات 3 مرات: مرة عند جمع البيانات، ومرة عند تنظيمها في جداول على برنامج Excel ومرة أخيرة عند الانتهاء من المطابقة مع الشواهد، أما الشواهد فمرتين لأن جمع البيانات وتسجيلها تم على ملف واحد مباشرةً.

4- عند حدوث أي تناقض بين الصورة النسيجية والسريرية، أو عند عدم توافر معلومات كافية من الأرشيف الالكتروني وتقارير التشريح المرضي تتم العودة إلى أرشيف الأضابير.

6- المتغيرات المدروسة وطرق قياسها:

- عمر المريض عند أخذ الخزعة المشخصة:

متغير رقمي كمي، تم قياسه بشكل متقطع فئوي مقدراً بالأشهر.

- جنس المريض:

متغير اسمي تم قياسه بشكل متشعّب (dichotomous): إما ذكر (M) أو أنثى (F).

- درجة الالتهاب:

متغير ترتيبي تم قياسه بشكل متقطع ويأخذ القيم 0-1-2-3 حسب شدة الالتهاب

- مرحلة التليف:

متغير ترتيبي تم قياسه بشكل متقطع ويأخذ القيم 0-1-2-3 حسب ترقي مرحلة التليف

تجد الإشارة هنا إلى أن تقييم درجة الالتهاب (GRADE) ومرحلة التليف (STAGE) في هذه الدراسة تم حسب نظام Batts-Ludwig الموضح في القسم النظري.

كما أن القيمة 4 في كلي المتغيرين مستبعدة من دراسة الارتباط كما هو موضح في معايير الاشتمال والاستبعاد.

- **نوع الرشاحة الالتهابية:**

متغير اسمي يعبر عن نوع الخلايا الغالب على الرشاحة الالتهابية في الكبد تم قياسه بشكل فئوي ويأخذ القيم التالية:

القيمة	نوع الخلية المسيطر
NONE	لا يوجد التهاب
L	غالبية الرشاحة لمفاوية
M	الرشاحة مختلطة: لمفاويات + عدلات
N	غالبية الرشاحة عدلات
P	غالبة الرشاحة خلايا بلازمية

الجدول(4): نوع الرشاحة الالتهابية

- **وذمة المسافات البابية:**

متغير اسمي تم قياسه بشكل متشعّب (dichotomous): إما غائب (0) أو موجود (1).

- التكاثر القنوي:

متغير اسمي تم قياسه بشكل متشعّب (dichotomous): إما غائب (0) أو موجود (1). يعبر عن تكاثر أقنية صفراوية صغيرة في محيط المسافات البابية.

- **الصمات الصفراوية:**

متغير اسمي تم قياسه بشكل متشعّب (dichotomous): إما غائب (0) أو موجود (1). يعبر عن وجود سدادات صفراوية ضمن الأقنية الصفراوية في المسافات البابية من عدمه.

- **الاستحالة بالخلايا العملاقة:**

متغير اسمي تم قياسه بشكل متشعّب (dichotomous): إما غائب/بالكاد قابل للتمييز: خليتين على الأكثر في ساحة مجهرية واحدة بتكبير متوسط (20X): (0) أو موجود/يمكن كشفه بسهولة: أكثر من خليتين يمكن تمييزها بتكبير ضعيف(10X): (1). يعبر عن وجود استحالة للخلايا الكبدية إلى خلايا عملاقة.

- **التشحم الكبدي:**
- متغير اسمي يعبر عن نوع التشحم حسب حجم الحويصلات الغالب على الصورة النسيجية، تم قياسه بشكل فئوي ويأخذ القيم التالية:

None: لا يوجد تشحم كبد.

Macro: يوجد تشحم كبير الحويصلات (Macro vesicular Steatosis)

Micro: يوجد تشحم صغير الحويصلات (Micro vesicular steatosis)

- **الركود خارج الخلايا الكبدية/الركود القنيوي:**

متغير اسمي تم قياسه بشكل متشعّب (dichotomous): إما غائب (0) أو موجود (1). يعبر عن ترسب الصفراء في السدى خارج الخلوي الكبدي تحديداً في القنيات الكبدية.

- الركودة داخل الخلايا الكبدية:
- متغير اسمي تم قياسه بشكل متشعّب (dichotomous): إما غائب (0) أو موجود (1). يعبر عن ترسب الصفراء داخل الخلايا الكبدية.

- Cholate stasis: متغير اسمي تم قياسه بشكل متشعّب (dichotomous): إما غائب (0) أو موجود (1). يعبر عن وجود قصور وظيفي في الخلية الكبدية نتيجة لتراكم الصفراء فيها، يتظاهر بتورم الخلية الكبدية (تنكس بالوني) وتكثف السيتوبلازما حول النواة بشكل حُبيبي دقيق.

7- التحليل الإحصائي:

تم استخدام برنامج SPSS لتحليل البينات إحصائياً . تم حساب المتوسط الحسابي لتحديد العمر الوسطي عند التشخيص، والنسب المئوية للمتغيرات الاسمية والكيفية في مجموعة الحالات ومجموعتي الشواهد كل على حدة، ثم تم حساب نسب الأرجحية للمتغيرات الاسمية المتشعبة، وتمت دراسة ارتباطها بشكل هام إحصائياً مع تشخيص الرتق الصفراوي باستخدام اختبار Cochran's Q ، وهو اختبار ANOVA معدل عن Chi square بأنه يأخذ بالحسبان المطابقة، وجود أكثر من قياسين للمتغيرات. أما التحليل متعدد المتغيرات أجري لتحديد أكثر المتغيرات ارتباطاً كمجموعة بالرتق الصفراوي باستخدام الانحدار اللوجستي الشرطي، قيمة p في الدراسة الإحصائية هي 0.05 وفاصلة الثقة 95%.

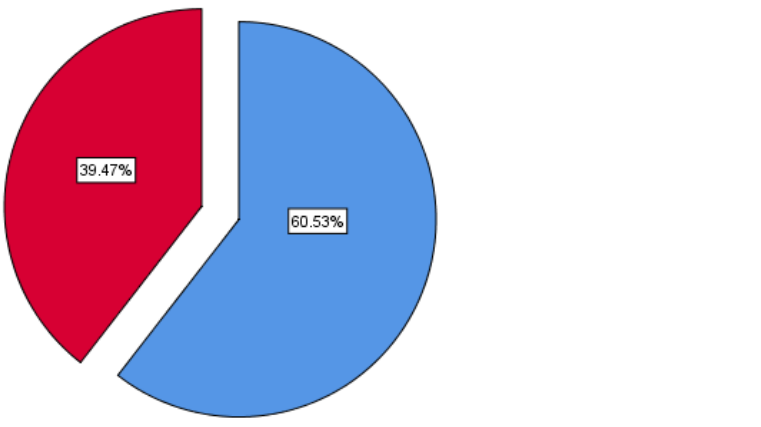
الفصل الثالث: نتائج البحث:

أولاً : الخصائص الوصفية لمجموعة الحالات:

1- جنس المريض:

من بين 76 حالة مشخصة بالرتق الصفراوي، كان عدد المرضى الذكور 46 مريضاً والإناث 30 مريضةً ، ويبين الجدول والمخطط البياني الآتيان توزع المرضى حسب الجنس بالنسب المئوية:

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Male	46	60.5	60.5	60.5
Female	30	39.5	39.5	100.0
Total	76	100.0	100.0	



جدول(5): النسبة المئوية للرتق الصفراوي حسب الجنس في العينة المدروسة

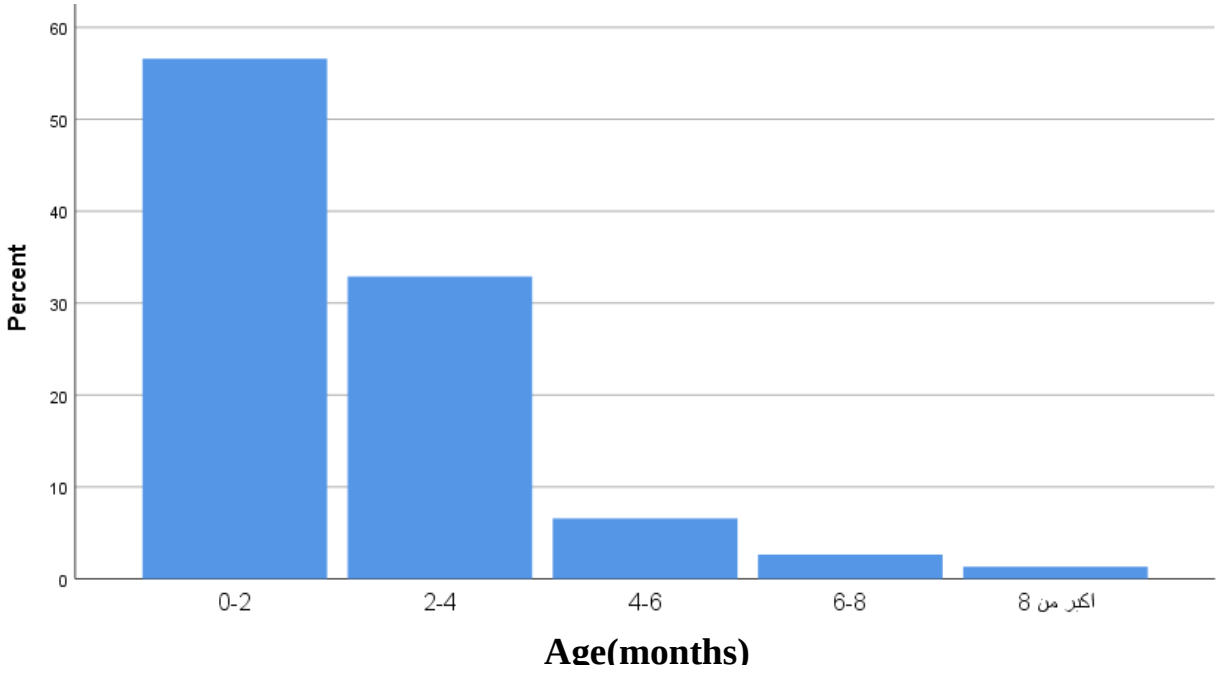
2- عمر المريض عند التشخيص بالخزعة:

أكثر من نصف الحالات تم تشخيصها في الفترة الممتدة من ولادة المريض إلى عمر الشهرين، وثلثها تقريباً بين عمر الشهرين إلى أربعة أشهر، وكان متوسط عمر الطفل عند تشخيص الرتق الصفراوي 2.7 شهراً ، أي 11 أسبوعاً أو 77 يوماً ، كما هو موضح فيما يلي:

Age at diagnosis

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0-2	43	56.6	56.6	56.6
	2-4	25	32.9	32.9	89.5
	4-6	5	6.6	6.6	96.1
	6-8	2	2.6	2.6	98.7
	8 من اكبر	1	1.3	1.3	100.0
	Total	76	100.0	100.0	

الجدول(6): توزع الرتق الصفراوي على الفئات العمرية عند إجراء الخزعة المشخصة في العينة المدروسة.



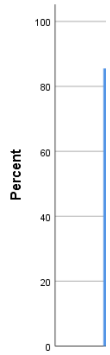
بعد إعادة اشتمال الأطفال المشخصين بالرتق الصفراوي سريرياً تظاهر نسيجياً بالتشمع الكبدي، بلغ عدد المرضى () حالةً . كانت نسبة الأطفال الذين تم تشخيص التشمع لديهم () و بمتوسط أعمار () شهراً :

3- درجة الالتهاب:

تشير البيانات التي تم جمعها إلى أنَّ في 85% من الحالات كان الالتهاب محصوراً في المسافات البابية أو غائباً (Grade 0)، والنسبة المتبقية يلاحظ فيها فعالية خفيفة دون اضطراب بالبنية الفصيصية للكبد (Grade1). بمعنى أوضح تغيب في حالة الرتق الصفراوي الأذية الالتهابية التي تسبب فعالية فصية وتخرب بالخلايا الكبدية، أو التهاب وجيهات (interface hepatitis) شديد.

GRADE درجة الالتهاب

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	65	85.5	85.5	85.5
	1	11	14.5	14.5	100.0
	Total	76	100.0	100.0	



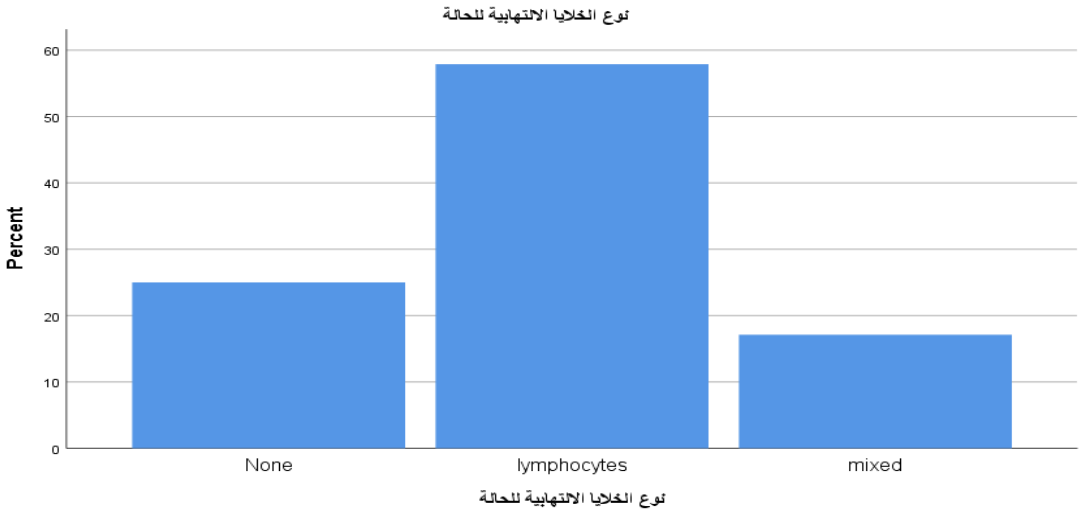
4- نوع الخلايا الالتهابية:

تسيطر الخلايا اللمفاوية في الرشاحة الالتهابية عند أكثر من نصف المرضى، ويغيب الالتهاب تماماً في ربع الحالات المشمولة بالدراسة تقريباً ، وتكون الرشاحة مختلطة من لمفاويات وعدلات في النسبة المتبقية من الحالات.

نوع الخلايا الالتهابية

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	None	19	25.0	25.0	25.0
	lymphocytes	44	57.9	57.9	82.9
	mixed	13	17.1	17.1	100.0
	Total	76	100.0	100.0	

الجدول(8): نوع الخلايا الالتهابية في مجموعة الحالات



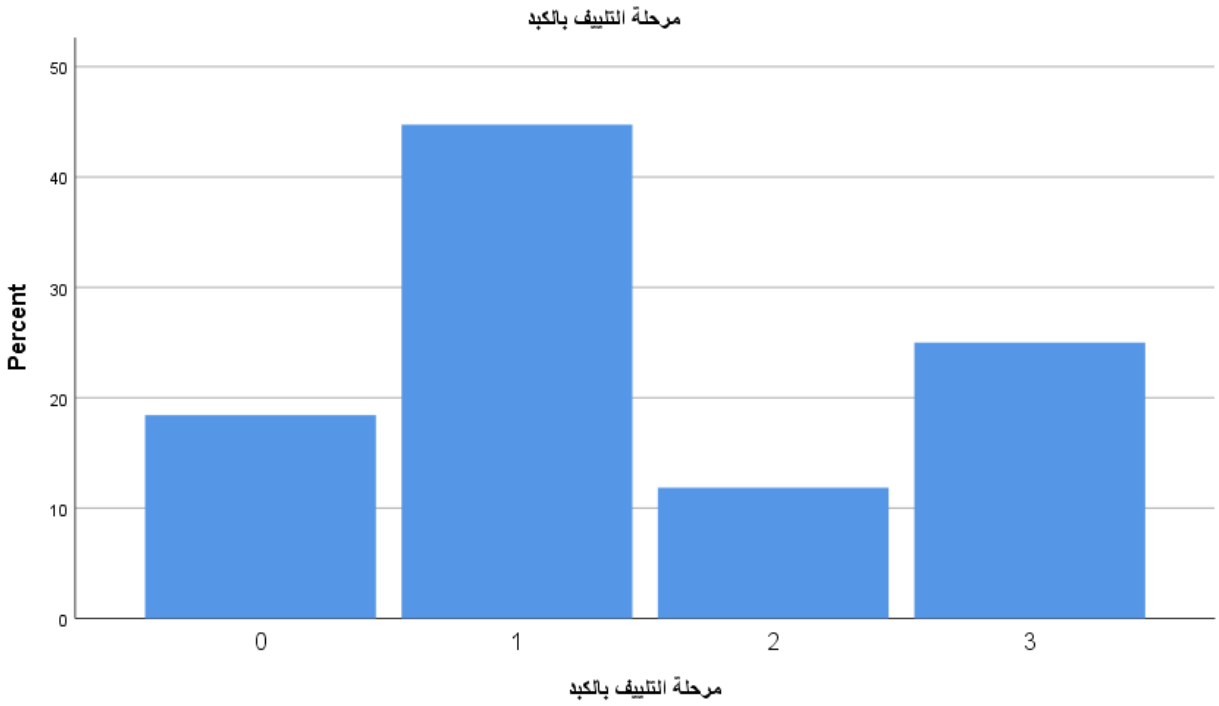
5- مرحلة التلييف:

غالبية الحالات كان التليف فيها محصوراً ضمن المسافة البابية، لكن يلاحظ أن ربع الحالات يصل فيها التليف إلى Stage 3 أي تليف جسري دون تحول بنية الكبد إلى بنية عقيدية (ما قبل التشمع).

مرحلة التلييف

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0	14	18.4	18.4	18.4
	1	34	44.7	44.7	63.2
	2	9	11.8	11.8	75.0
	3	19	25.0	25.0	100.0
	Total	76	100.0	100.0	

الجدول(9): مرحلة التليف في مجموعة الحالات



6- الوذمة في المسافات البابية:

شوهدت الوذمة البابية في 32 حالة من أصل 76.

وذمة المسافات البابية بالكبد

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	موجود غير	44	57.9	57.9	57.9
	موجود	32	42.1	42.1	100.0
	Total	76	100.0	100.0	

الجدول(10): النسبة المئوية لوذمة المسافات البابية في مجموعة الحالات

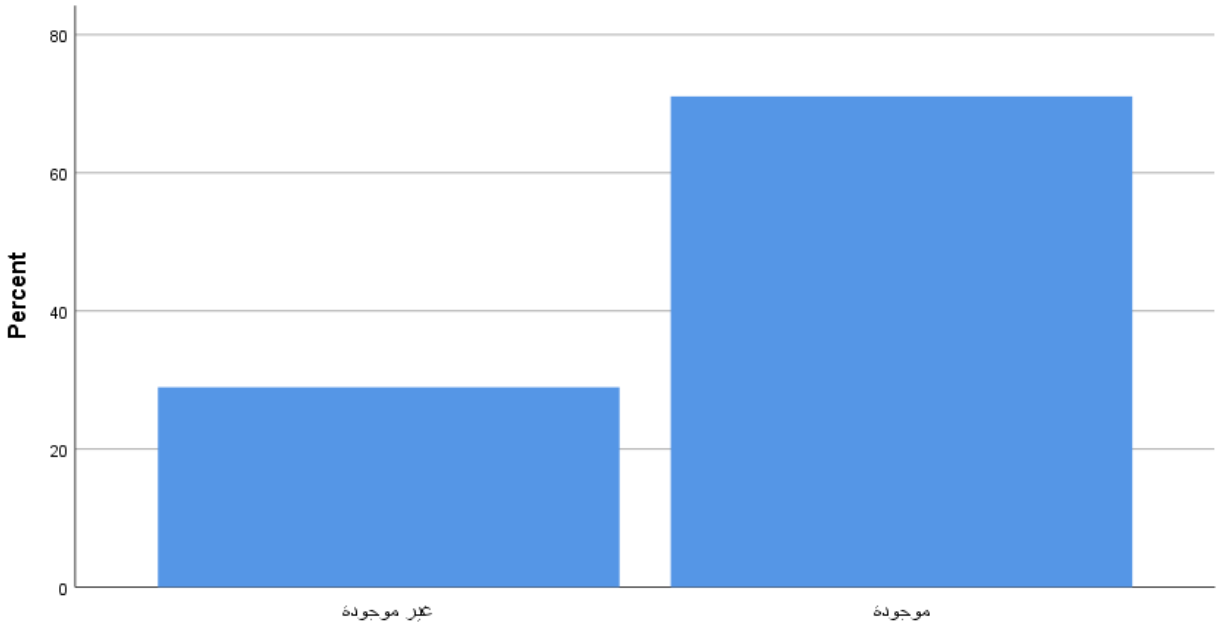
7- التكاثر القنوي:

يلاحظ التكاثر القنوي في أكثر من 70% من حالات الرتق الصفراوي المشمولة في الدراسة كما هو موضح فيما يلي:

Ductular Proliferation

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	موجودة غير	22	28.9	28.9	28.9
	موجودة	54	71.1	71.1	100.0
	Total	76	100.0	100.0	

الجدول(11): النسبة المئوية للتكاثر القنوي في مجموعة الحالات



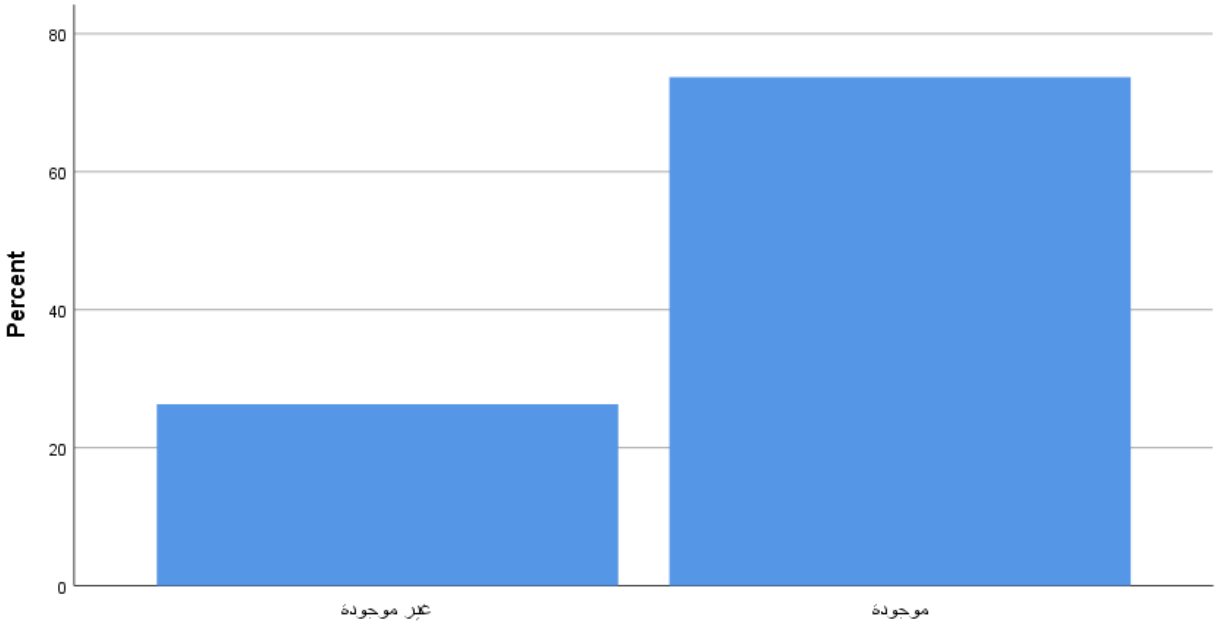
8- السدادات الصفراوية:

غالبية الحالات المشمولة بالدراسة (76/56) يلاحظ فيها سدادات صفراوية في الأقنية والقنيات الصفراوية في المسافات البابية.

Bile Plugs

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	موجودة غير	20	26.3	26.3	26.3
	موجودة	56	73.7	73.7	100.0
	Total	76	100.0	100.0	

الجدول(12): النسبة المئوية للسدادات الصفراوية في مجموعة الحالات



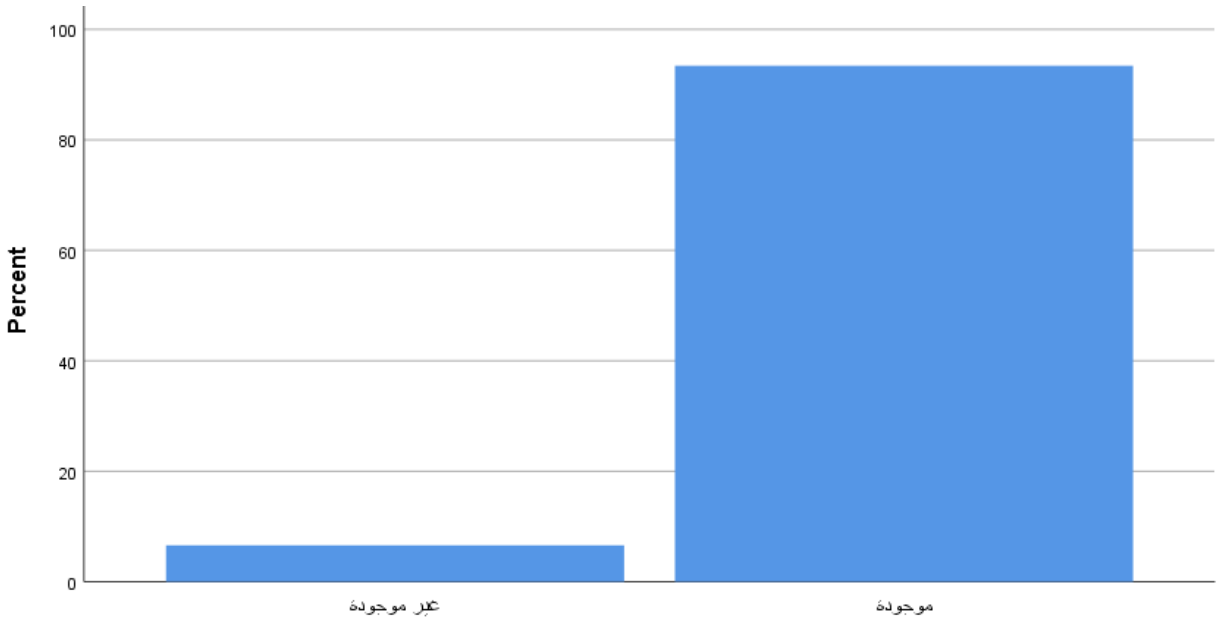
9- الركود الصفراوي داخل وخارج الخلايا الكبدية:

من البديهي ملاحظة ترسب الصفراء داخل وخارج الخلايا الكبدية عند الغالبية العظمى من المرضى كون المرض يتظاهر بركود صفراوي ولادي، لكن تجدر الإشارة إلى أن نسبة نادرة لكن موجودة من حالات لا تبدي ركودة صفراوية نسيجياً داخل الخلايا (2.6%) أو سدادات قنيوية canalicular plugs (6.6%).

Canalicular Cholestasis

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	موجودة غير	5	6.6	6.6	6.6
	موجودة	71	93.4	93.4	100.0
	Total	76	100.0	100.0	

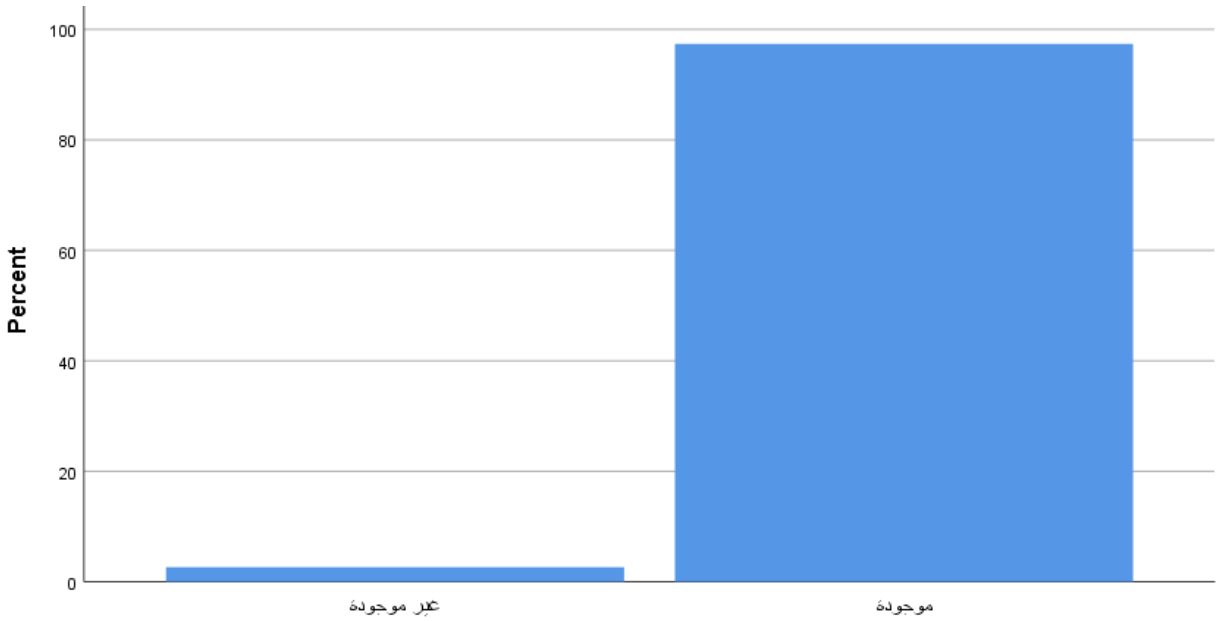
الجدول(13): النسبة المئوية للركود القنيوي في مجموعة الحالات



Cellular Cholestasis

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	موجودة غير	2	2.6	2.6	2.6
	موجودة	74	97.4	97.4	100.0
	Total	76	100.0	100.0	

الجدول(14): النسبة المئوية للركود داخل الخلايا الكبدية في مجموعة الحالات



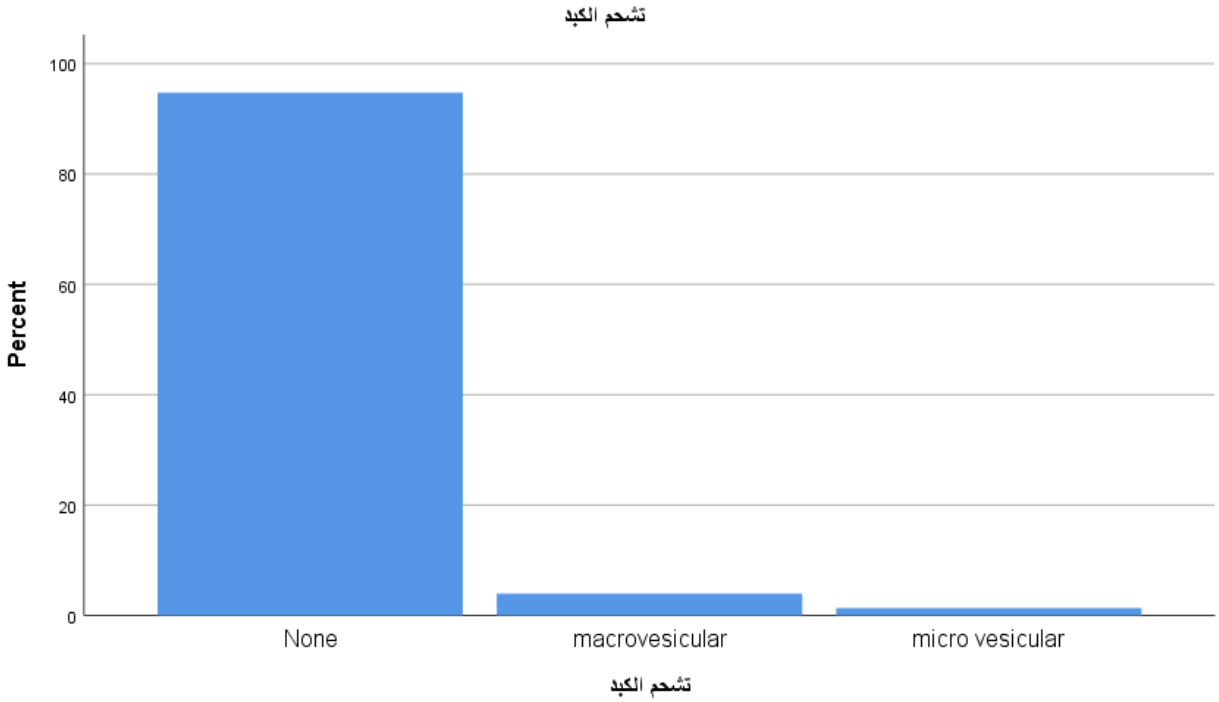
10- المتغيرات الخاصة بأذية البرانشيم الكبدي:

تظهر البيانات التي تم جمعها وتلخيصها أن نسبة قليلة من حالات الرتق الصفراوي المشمولة بالدراسة تبدي علامات اضطراب وظيفة خلية كبدية، إذ أنه من 76 حالة، يلاحظ التشحم في 4 حالات، والاستحالة بالخلايا العملاقة في 5 حالات، أما Cholate stasis فيوجد في 11 حالة، كونه علامة قصور خلية كبدية بسبب ركود صفرواي مزمن.

تشحم الكبد

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	None	72	94.7	94.7	94.7
	Macro vesicular	3	3.9	3.9	98.7
	Micro vesicular	1	1.3	1.3	100.0
	Total	76	100.0	100.0	

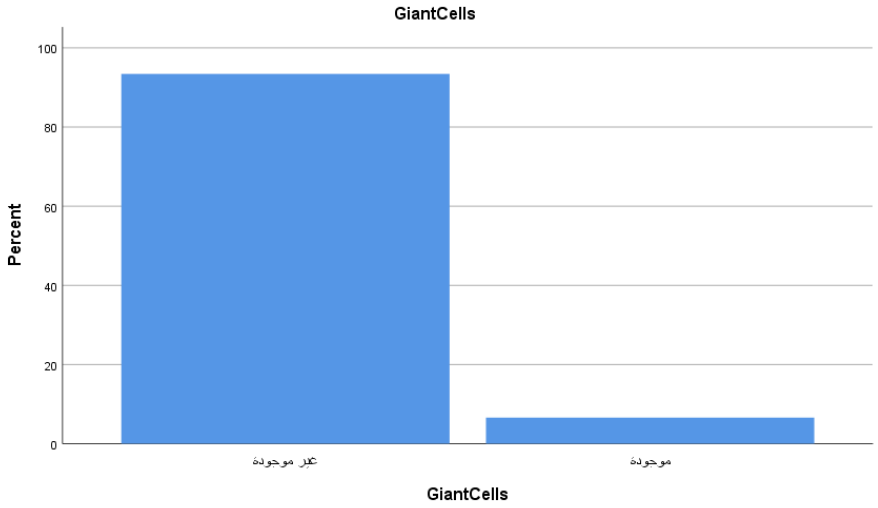
الجدول(15): النسب المئوية لتشحم الكبد في مجموعة الحالات



GiantCells

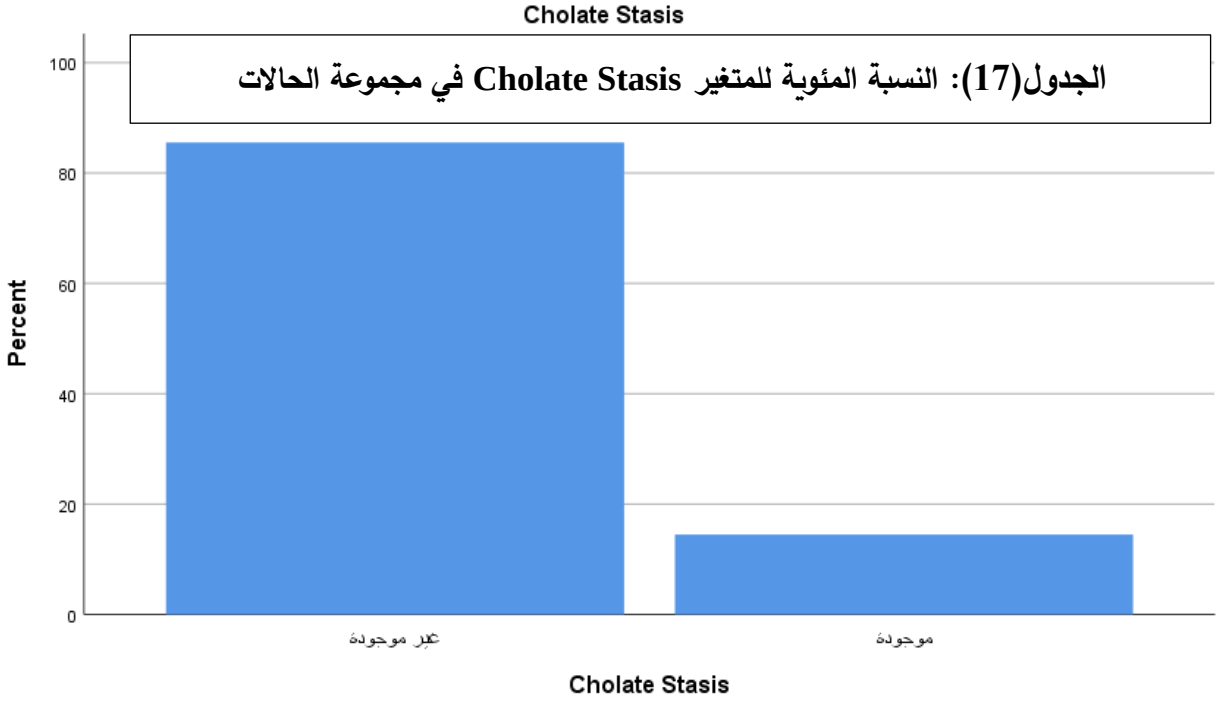
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	موجودة غير	71	93.4	93.4	93.4
	موجودة	5	6.6	6.6	100.0
	Total	76	100.0	100.0	

الجدول(16): النسبة المئوية للاستحالة بالخلايا العملاقة في مجموعة الحالات



Cholate Stasis

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	موجودة غير	65	85.5	85.5	85.5
	موجودة	11	14.5	14.5	100.0
	Total	76	100.0	100.0	

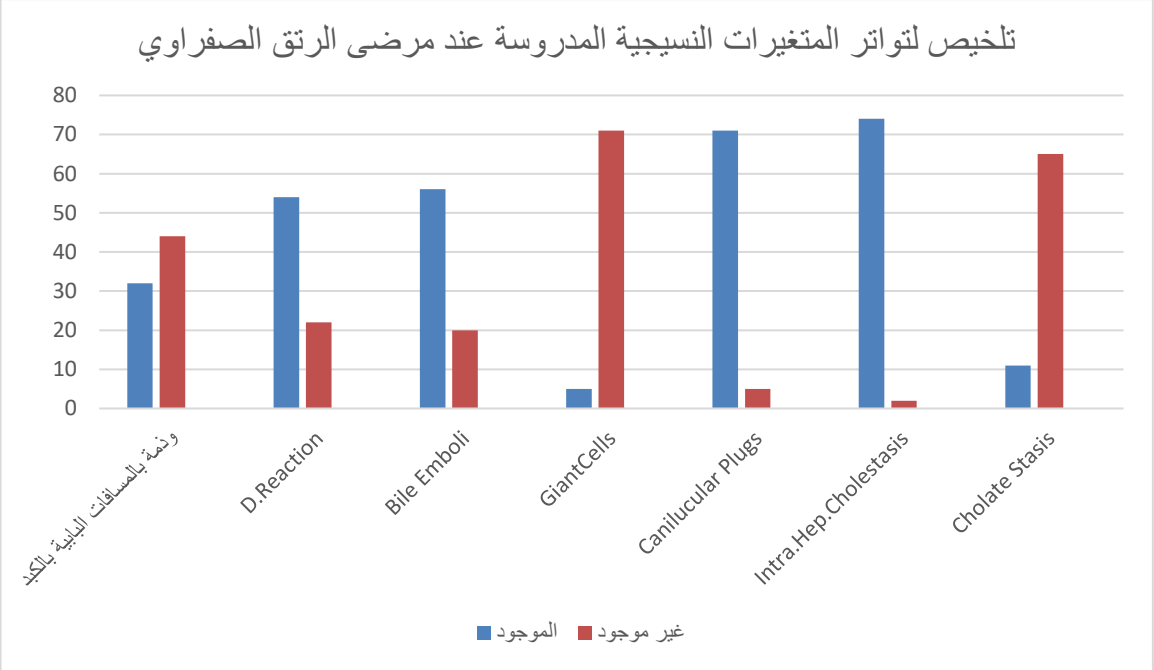


الجدول(17): النسبة المئوية للمتغير Cholate Stasis في مجموعة الحالات

مما سبق نستنتج أنه عند مرضى الرتق الصفراوي تسيطر الموجودات النسيجية في الحيز البابي من النسيج الكبدي، إذ أن هناك غلبة واضحة للتبدلات البابية من التهاب خفيف وتليف وتكاثر أقنية على تشوه البنية الفصية للكبد نتيجة فعالية التهابية فصية أو علامات اضطراب وظيفي في الخلايا الكبدية:

المتغير	موجود	غير موجود
وذمة بالمسافات البابية بالكبد	32	44
Ductular Proliferation	54	22
Bile Plugs	56	20
GiantCells	5	71
Canalicular Cholestasis	71	5
Cellular Cholestasis	74	2
Cholate Stasis	11	65

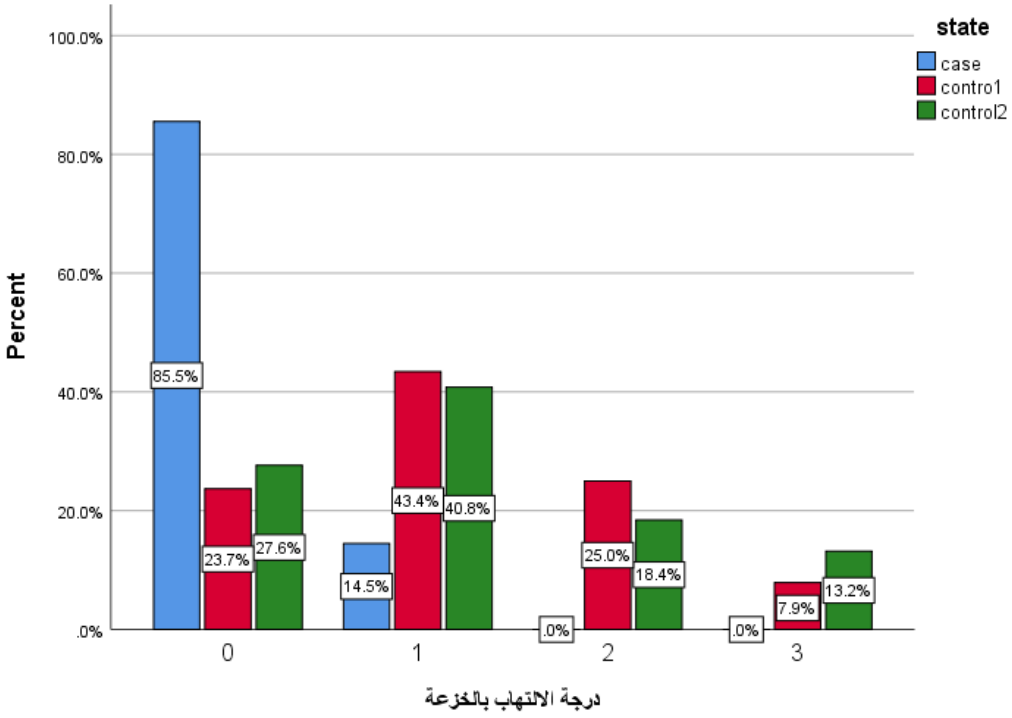
الجدول(18): تلخيص لتواتر المتغيرات النسيجية المدروسة عند مرضى الرتق الصفراوي



ثانياً : مقارنة تواتر المتغيرات النسيجية بين مجموعة الحالات ومجموعتي الشواهد وبيان الأهمية الإحصائية للنتائج:

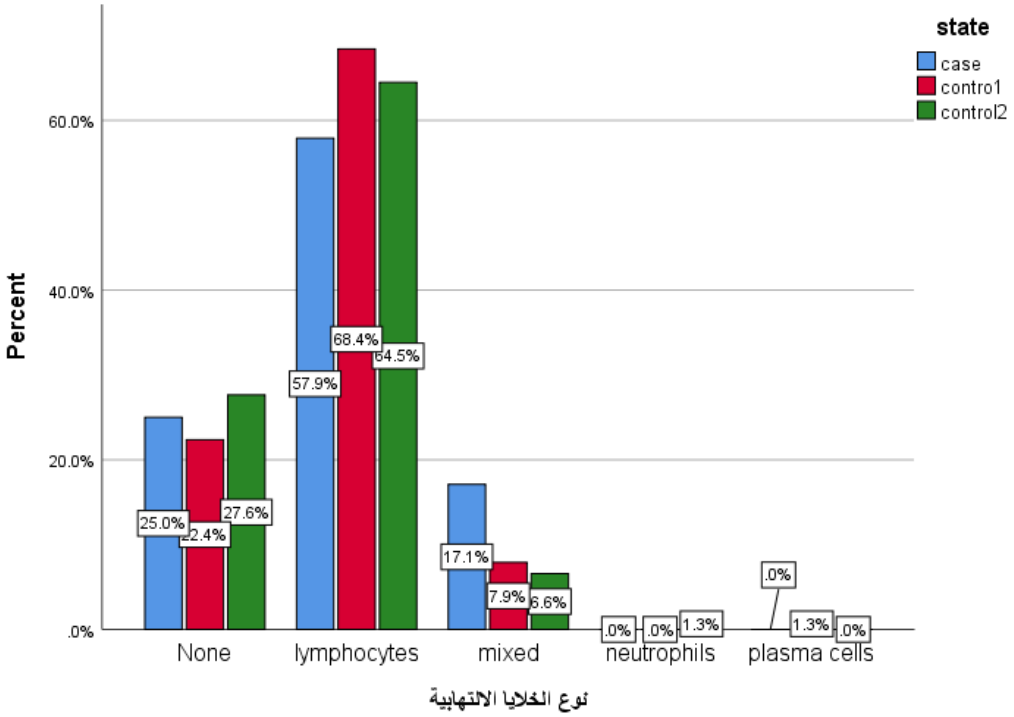
1- درجة الالتهاب:

يلاحظ من المخطط البياني المرفق أن درجات الالتهاب التي تتجاوز المسافات البابية، ويشاهد فيها فعالية فصية أو التهاب وجيهات في كل أو معظم المسافات البابية تسيطر في مجموعتي الشواهد، بينما شوهد الالتهاب المحصور في المسافات البابية أو غيابه تماماً في مجموعة الحالات أكثر بثلاثة أضعاف تقريباً من الشواهد.



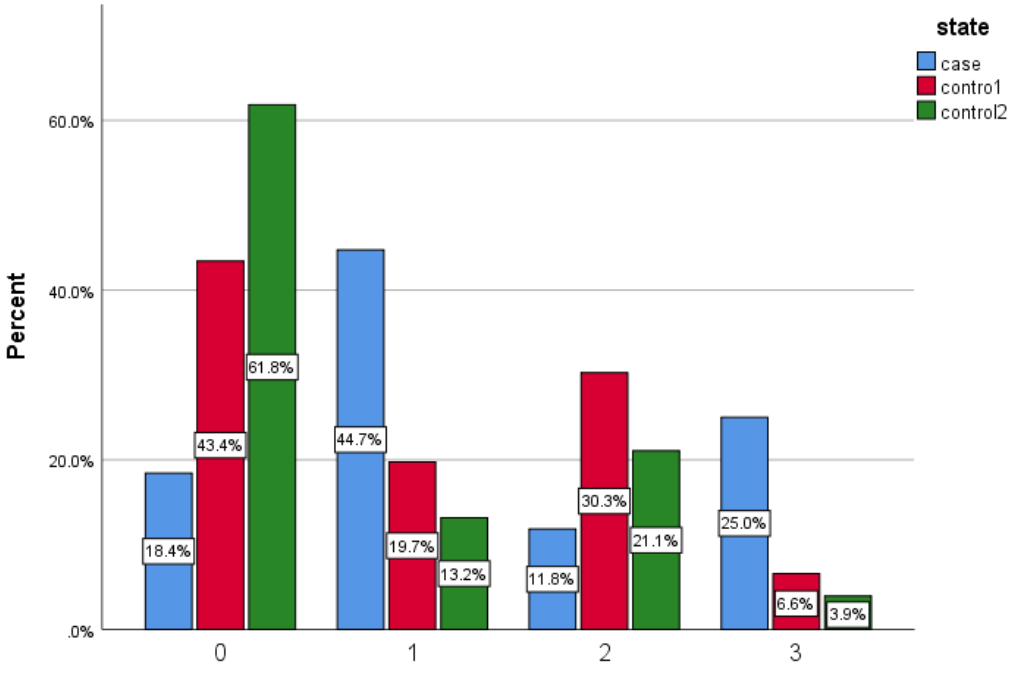
2- نوع الخلايا الالتهابية:

هناك تقارب عموماً في تركيبة الخلايا الالتهابية بين الحالات والشواهد لكن لوحظ أن تواتر الرشاحة اللمفاوية أكثر بنسبة تصل إلى 10.5% في مجموعة الشواهد الأولى. من الجدير بالملاحظة أنه رغم أن الرشاحة المختلطة تشكل 17.1% فقط من حالات الرتق، إلا تواترها أيضاً في مجموعة الحالات يزيد عن مجموعتي الشواهد بنسبة تقارب 10%. وأخيراً شوهدت الخلايا البلازمية والعدلات مسيطرة على الرشاحة الالتهابية بنسبة قليلة جداً من مجموعتي الشواهد، وتغيب هذه الموجودات تماماً في مجموعة الحالات.



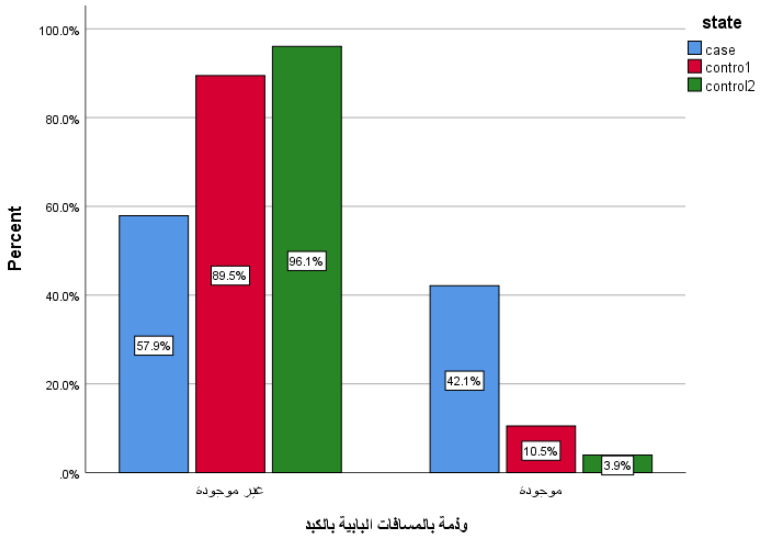
3- مرحلة التلييف:

يبين مخطط الأعمدة التالي تفوق مجموعة الأطفال المشخصين بالرتق الصفراوي على مجموعتي الشواهد من حيث كون التليف محصور في المسافات البابية فقط، بفارق يقارب 25%، كما لوحظ التليف الجسري بنسبة أكبر بين حالات الرتق مقارنة مع الشواهد المطابقين لهم بالجنس والعمر، مما قد يشير إلى كون التليف يترقى بشكل أسرع تجاه التشمع عند مرضى الرتق الصفراوي أو ممكن أن يعزى إلى أن العمر عند التشخيص عند مرضى الرتق كان أكبر مقارنة بالدراسات العالمية والمرجعية. بينما في مجموعتي الشواهد لوحظ التليف GRADE 2 أي المخرب للبنية الفصيصية للكبد والممتد خارج المسافات البابية أكثر من مجموعة الحالات بنسبة تتراوح بين 9.3%-18.7%.



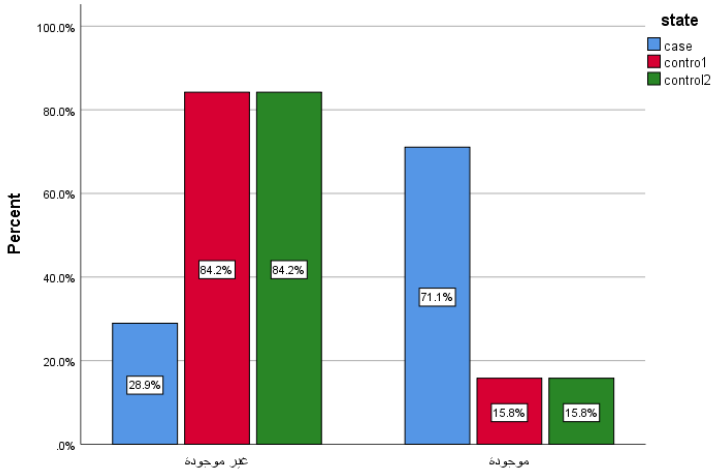
4- الوذمة في المسافات البابية:

رغم أنها شوهدت-وفق ما سبق- في أقل من نصف حالات الرتق الصفراوي المشمولة بالدراسة، إلا أن وجود الوذمة البابية يغلب بشكل واضح في مجموعة الحالات على مجموعتي الشواهد، وبنسبة مئوية تتجاوز 30%.



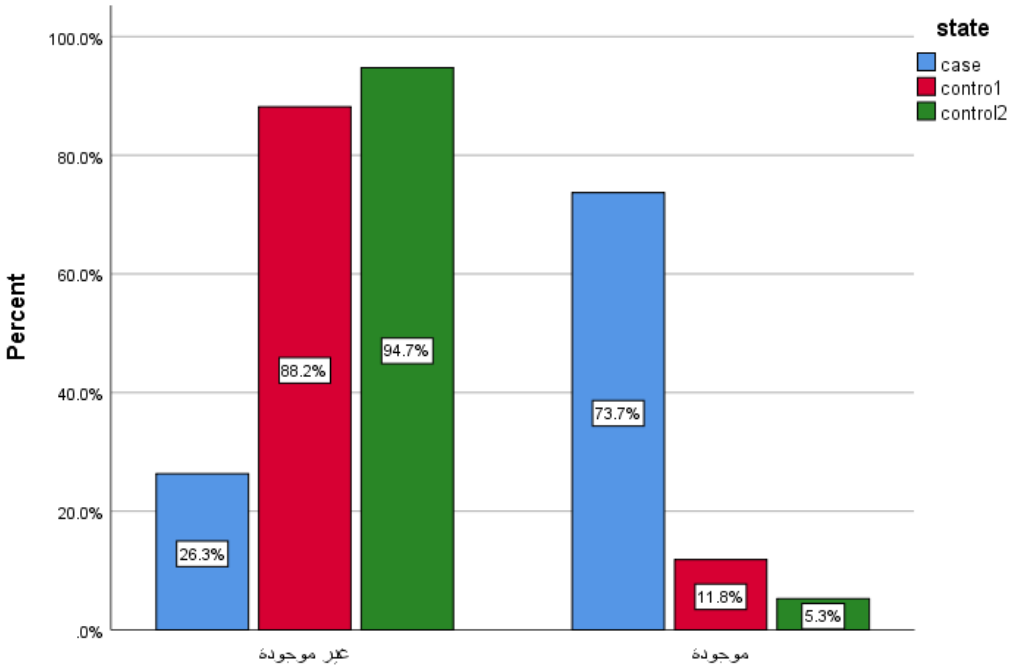
5- التكاثر القنوي:

كما هو شأن الالتهاب المحصور في المسافات البابية والوذمة البابية، لوحظ التكاثر القنوي في المسافات البابية بنسبة أعلى في مجموعة الحالات مقارنة بمجموعتي الشواهد، بفارق 55% تقريباً .



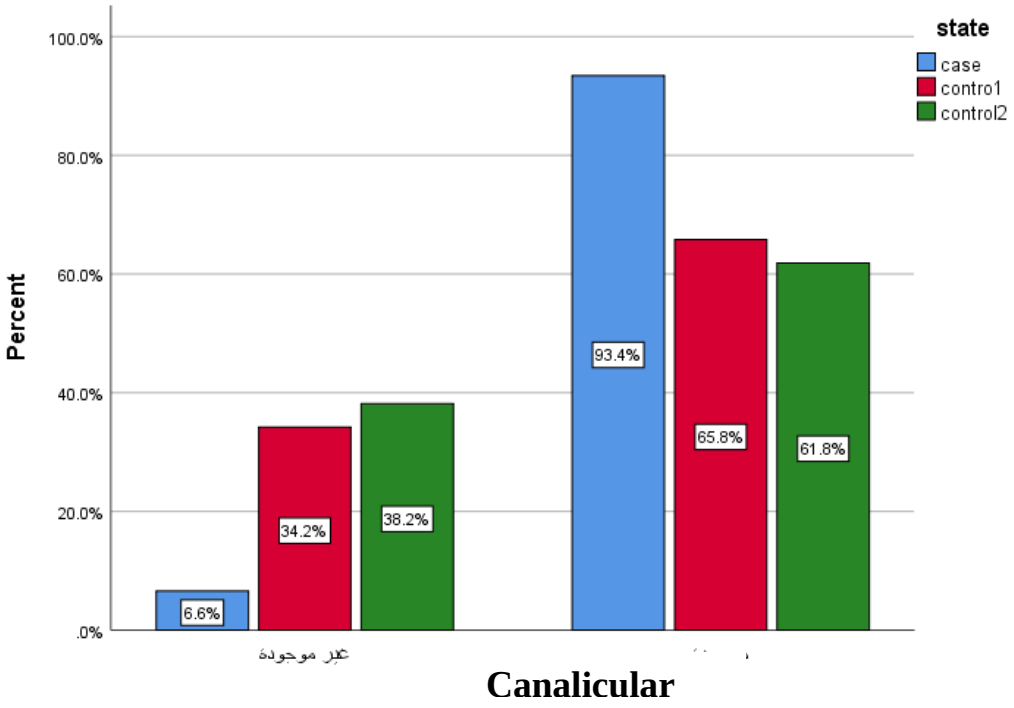
6- السدادات الصفراوية:

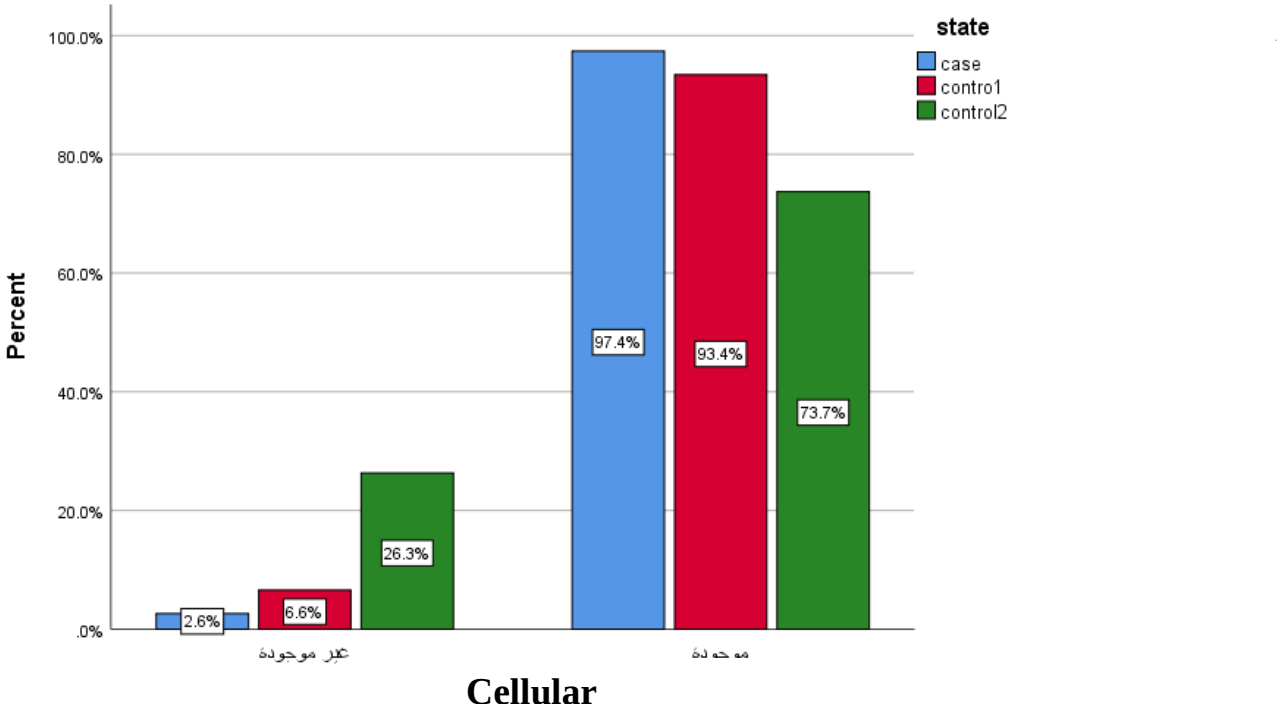
تشير البيانات الموضحة في مخطط الأعمدة التالي غلبة وجود السدادات الصفراوية أيضاً في مجموعة الحالات، بزيادة عن مجموعة الشواهد 62% تقريباً .



7- الركود الصفراوي داخل وخارج الخلايا الكبدية:

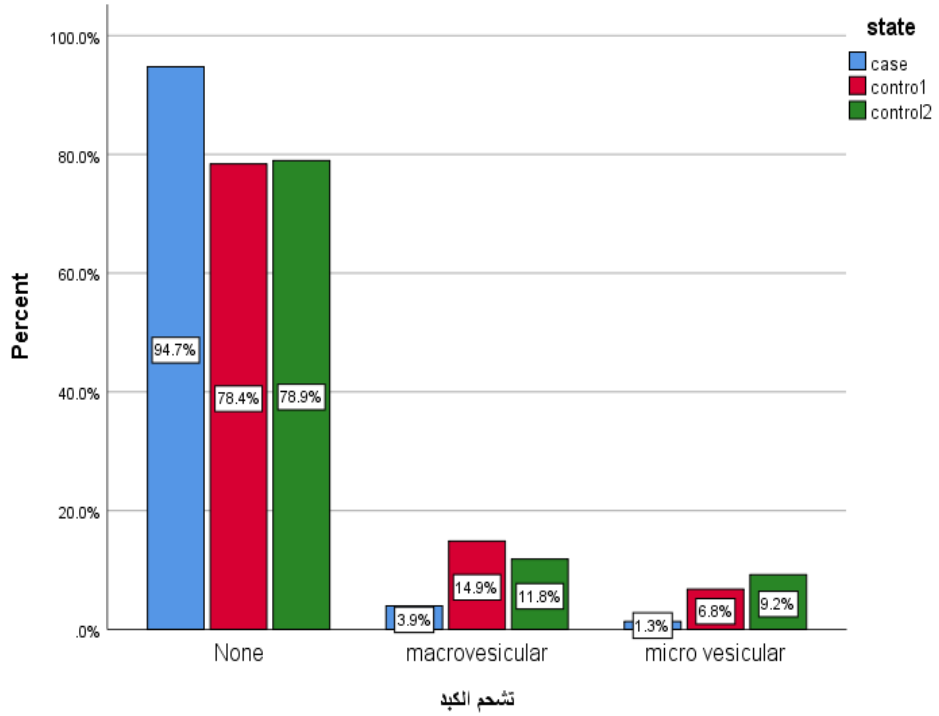
يلاحظ ميل واضح لأن يشاهد ركودة صفراوية قنيوية خارج الخلايا الكبدية في حالات الرتق الصفراوي مقارنة بمجموعتي الشواهد، ويكون هذا التمايز أقل بروزاً بالنسبة للركودة داخل الخلايا الكبدية، إذ يتراوح الفارق بين مجموعة الحالات ومجموعتي الشواهد بين 4%-24.1%، ويشير ذلك إلى كون التغيرات الركودية أشد في حالة الرتق الصفراوي.

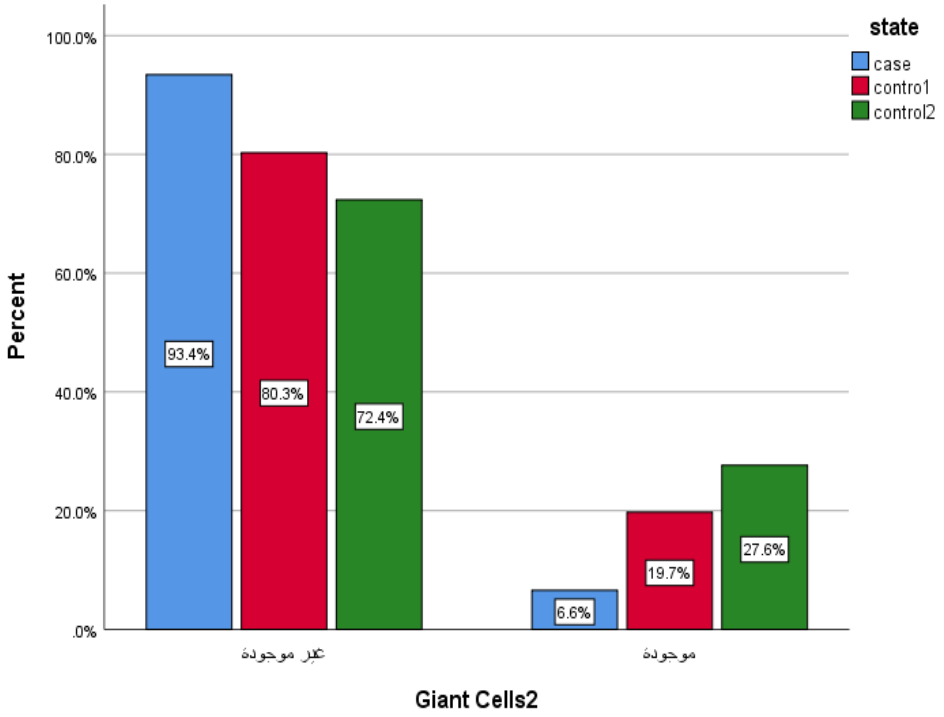


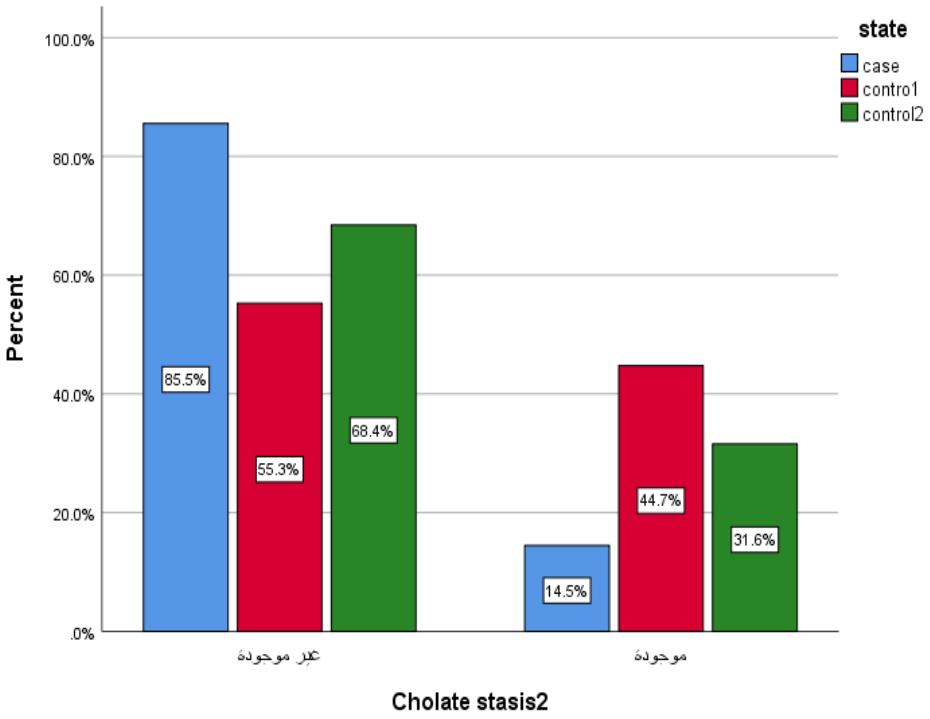


8- المتغيرات الخاصة بأذية البرانشيم الكبدي:

على عكس ما سبق، شوهدت التبدلات النسيجية الدالة على اضطراب وظيفة الخلية الكبدية بنسب أكبر في مجموعتي الشواهد كما هو موضح في المخططات التالية:


state
case
contro1
control2
Percent
100.0%
80.0%
60.0%
40.0%
20.0%
.0%
94.7%
78.4%
78.9%
3.9%
14.9%
11.8%
1.3%
6.8%
9.2%
None
macrovesicular
micro vesicular
تشحم الكبد


state
case
contro1
control2
Percent
100.0%
80.0%
60.0%
40.0%
20.0%
.0%
93.4%
80.3%
72.4%
6.6%
19.7%
27.6%
غير موجودة
موجودة
Giant Cells2



أخيراً وليس آخراً ، تم حساب نسب الأرجحية للمتغيرات المتشعبة، وتطبيق اختبار Cochran’s Q Test الذي يستعمل للتحقق من الأهمية الإحصائية لنتائج لهذه المتغيرات، كما يوضح الجدول التالي:

المتغيرات	نسبة الأرجحية (OR)	Exact Significance (Cochran’s Q Test): P value=0.05
وذمة المسافات البابية	10.4	0.000 (<0.05)
التكاثر القنوي	13.6	0.000 (<0.05)
السدادات الصفراوية	31	0.000 (<0.05)
الركود الصفراوي الخلوي	7.2	0.000 (<0.05)

الركود القنيوي	8	0.000 (<0.05)
الالستحالة بالخلايا العملاقة	0.2	0.003 (<0.05)
Cholate Stasis	0.27	0.001 (<0.05)

الجدول(19): نسب الأرجحية والأهمية الإحصائية لقيم المتغيرات المتشعبة بالتحليل أحادي المتغيرات باستخدام Cochran's Q Test

بناءً عليه، سجلت كل من وذمة الطرق البابية والتكاثر القنوي والصمات الصفراوية أعلى نسب أرجحية، بينما لم تصل النسبة إلى 1 في الاستحالة بالخلايا العملاقة وCholate stasis. وكانت كل القيم المقاسة للمتغيرات التشعبية ذات دلالة إحصائية في التحليل أحادي المتغيرات.

يشير كل ما سبق إلى أنه حتى بالمقارنة مع مجموعتي الشواهد، تترافق التبدلات النسيجية التي تشير لآفة انسدادية محصورة بالمسافات البابية من تليف المسافات البابية وتوذمها والتهاب لا يتجاوز –إن وُجد– المسافات البابية، و التكاثر القنوي والسدادات الصفراوية في الأقنية والقنيات البابية و السدادات القنيوية خارج الخلايا الكبدية، تترافق بتواتر أكبر مع تشخيص الرتق، وتمهد هذه النتائج للمرحلة التي تليها، ألا وهي دراسة ارتباط المتغيرات النسيجية بتشخيص الرتق الصفراوي ارتباطاً هاماً إحصائياً، من خلال تحليل متعدد المتغيرات باستخدام الانحدار اللوجستي الشرطي الذي يتمم أيضاً عمل اختبار Cochran's Q باشتمال المتغيرات الفئوية والترتيبية.

تم استخدام الانحدار اللوجستي الشرطي للتحليل متعدد المتغيرات أي لتحديد مجموعة المتغيرات مما سبق الأكثر ارتباطاً ومعنوية إحصائية مع بعضها كمجموعة ومع تشخيص الرتق الصفراوي، ولوحظ ثلاثة نماذج من الارتباطات ذات دلالات إحصائية معنوية:

- النموذج الأول: يرتبط وجود الوذمة البابية (p=0.007<0.05) والتكاثر القنوي (p=0.017<0.05) والسدادات الصفراوية (p=0.000<0.05) مجتمعين ارتباطاً مهماً إحصائياً مع تشخيص الرتق الصفراوي.

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B) Lower	Upper
Portal Edema	1.792	.661	7.348	1	.007	6.004	1.643	21.940
Ductular Proliferation	1.671	.698	5.728	1	.017	5.319	1.353	20.904
Bile Plugs	2.261	.551	16.813	1	.000	9.591	3.255	28.262

الجدول(20): نتائج الانحدار اللوجستي الشرطي (1)

- النموذج الثاني: لوحظ ارتباطٌ آخر ذو أهمية إحصائية بين درجة الالتهاب بالخزعة GRADE1 (P=0.000) والتكاثر القنوي (P=0.002) ووذمة المسافات البابية (P=0.21):

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B) Lower	Upper
Portal Edema	1.767	.768	5.295	1	.021	5.854	1.300	26.369
Ductular Proliferation	2.628	.832	9.971	1	.002	13.848	2.710	70.772
GRADE	-2.529	.658	14.760	1	.000	.080	.022	.290

الجدول(21): نتائج الانحدار اللوجستي الشرطي(2)

- النموذج الثالث: يلاحظ قيمة إحصائية هامة لارتباط الرشاحة اللمفاوية البابية (p=0.007<0.05) ودرجة الالتهاب 1 (p=0.000<0.05) والسدادات الصفراوية

(0.003<0.05) في المسافات البابية بتشخيص الرتق، وبوجود هذه العوامل تفقد الوذمة البابية أهميتها الإحصائية(p=0.78>0.05):

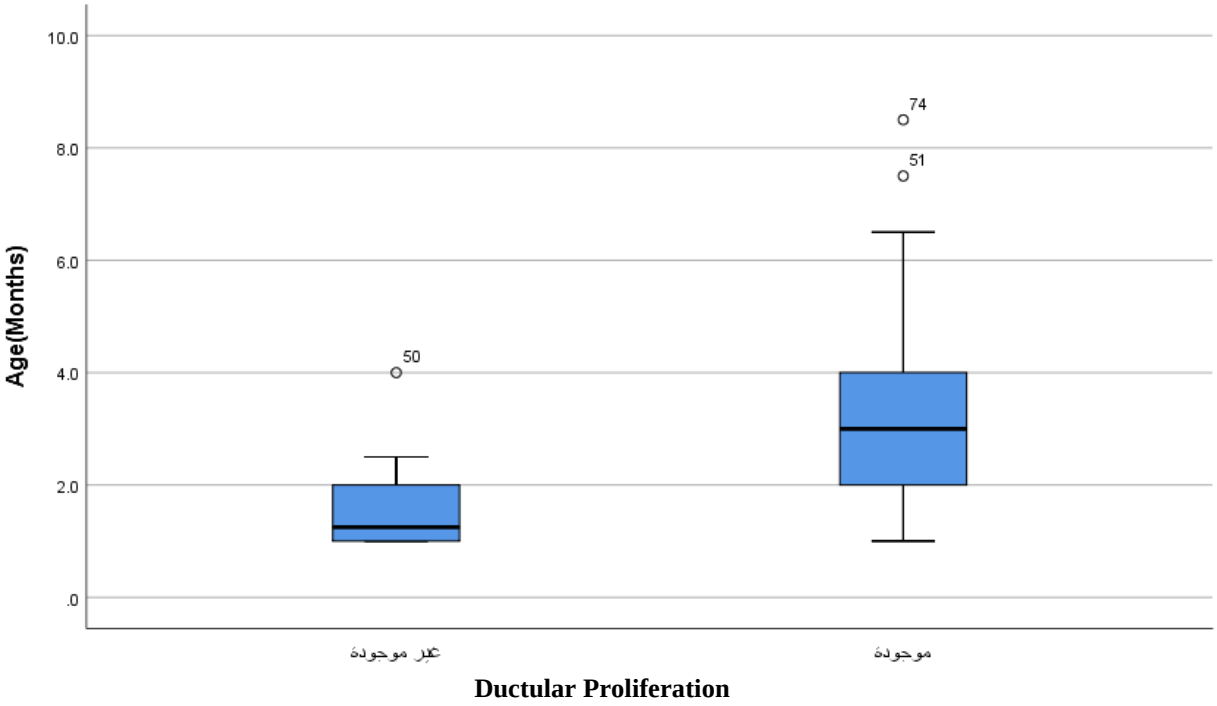
VARIABLES IN THE EQUATION

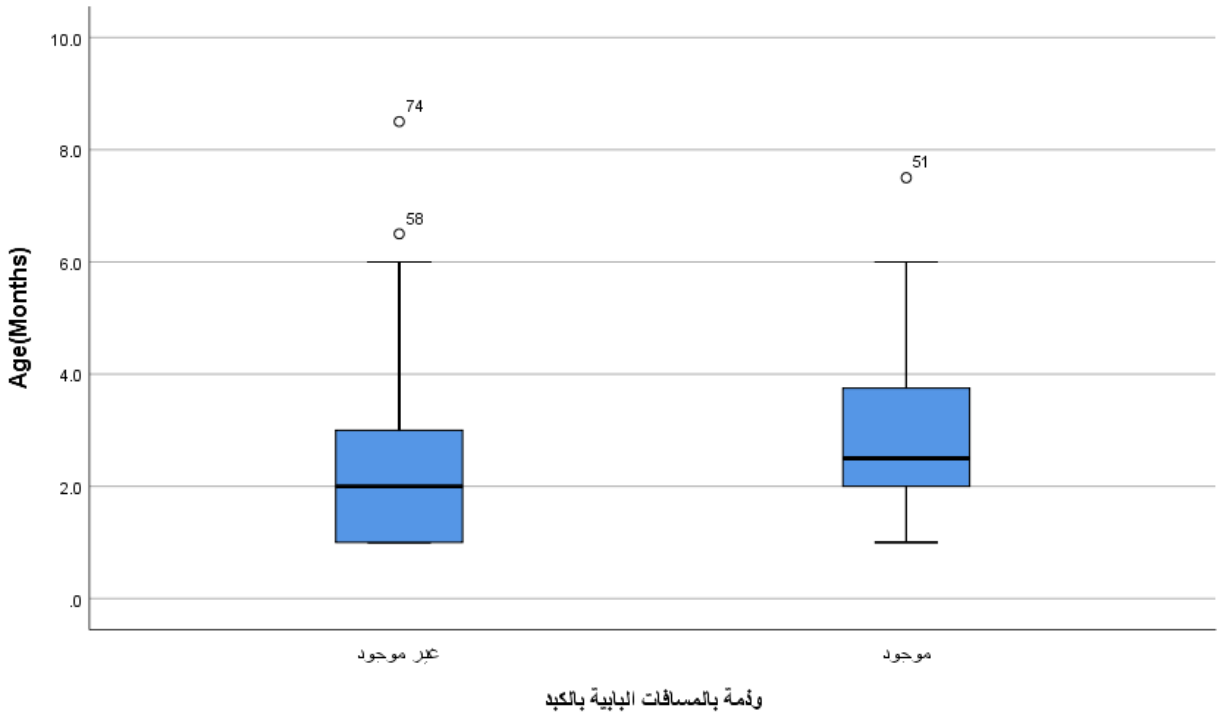
	B	SE	WALD	DF	SIG.	EXP(B)	95.0% CI FOR EXP(B) LOWER	UPPER
GRADE	-4.309	1.217	12.534	1	.000	.013	.001	.146
PORTAL EDEMA	1.563	.886	3.108	1	.078	4.771	.840	27.109
CELL TYPE	1.801	.672	7.181	1	.007	6.059	1.622	22.625
BILE PLUGS	2.140	.718	8.882	1	.003	8.500	2.081	34.725

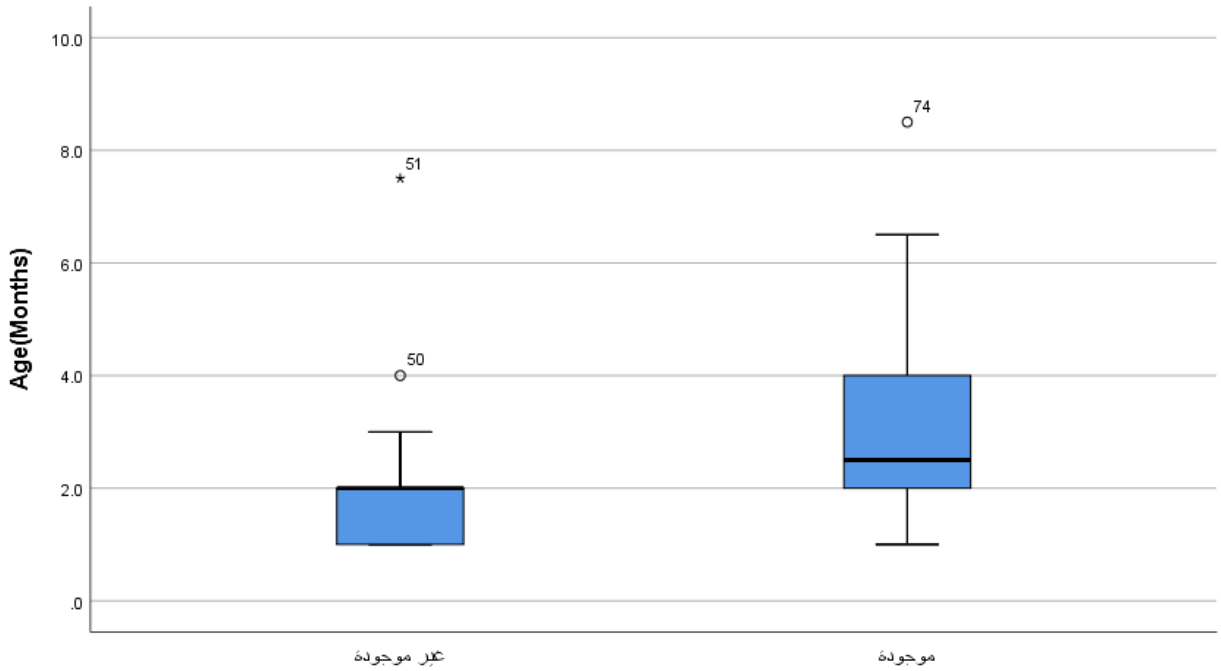
الجدول(22): نتائج الانحدار اللوجستي الشرطي(3)

اعتماداً على قيم الأرجحية اللوغاريتمية (−2log likelihood)، يكون النموذج الأول هو الأكثر معنوية والأقوى ارتباطاً بتشخيص الرتق الصفراوي(−2log likelihood=64.030) ثم النموذج الثاني (−2log likelihood=44.443) فالنموذج الثالث(−2log likelihood=29.379).

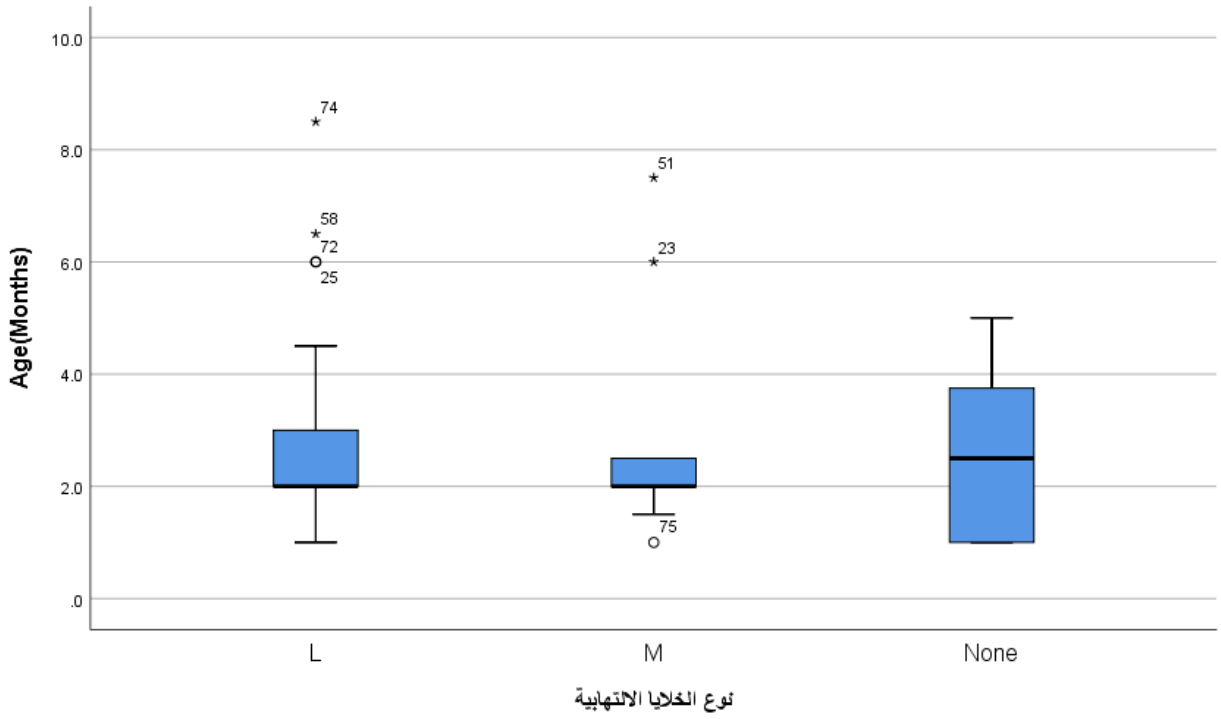
قبل الانتقال إلى المناقشة الشاملة للنتائج، تبين المخططات التالية توزع المتغيرات المرتبطة ارتباطاً ذو قيمة إحصائية بتشخيص الرتق الصفراوي على الفئات العمرية للمرضى ويشير الخط الأسود إلى المتوسط الحسابي، وعليه يلاحظ أن أهم الصفات النسيجية المميزة للرتق الصفراوي تشاهد في عمر الشهرين أو أكثر، وأن التكاثر القنوي يتزايد بتزايد العمر، إذ كان أكثر تواتر له في عمر 3 أشهر:

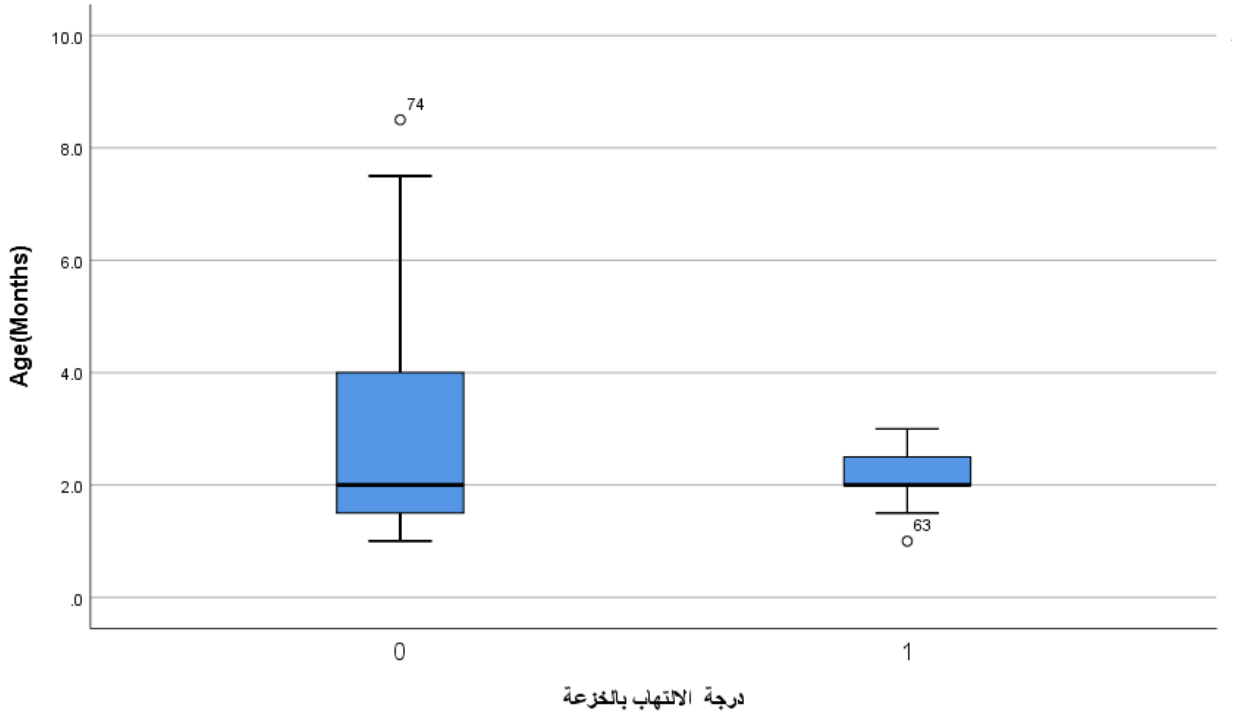

10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
.0
Age(Months)
74
51
50
غير موجودة
موجودة
Ductular Proliferation


10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
.0
Age(Months)
74
58
51
غير موجود
موجود
وذمة بالمسافات البابية بالكبد


10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
.0
Age(Months)
74
51
50
غير موجودة
موجودة

Bile Plugs


10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
.0
Age(Months)
74
58
72
25
51
23
75
L
M
None
نوع الخلايا الالتهابية


10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
.0
Age(Months)
74
63
0
1
درجة الالتهاب بالخزعة

رابعاً: مناقشة النتائج والمقارنة مع الدراسات العالمية:

- في هذه الدراسة كانت نسبة الذكور المشخصين بالرتق الصفراوي(60.5%) أكبر من الإناث، وهذا يوافق دراسة Russo وزملائه (Russo et al., 2016) إذ كانت نسبة المرضى الذكور (58%)، ودراسة Gürünlüoğlu إذ بلغت النسبة 57.1% (Gürünlüoğlu et al., 2022) . أما في دراسة قنديل وزملائها كانت نسبة التشخيص عند الإناث أكثر (59.3%) (Kandil et al., 2016) وكذلك الأمر بالنسبة لدراسة Halder وزملائه (60.7%) (Halder et al., 2023).
- كان عمر الطفل الوسطي عند أخذ الخزعة المشخصة 2.7 شهراً (11 أسبوعاً ، 77 يوماً)، مقابل 58 يوماً في دراسة Russo وزملائه، و 64 يوماً في دراسة Gürünlüoğlu ، و 45 يوماً في مجموعة الأطفال المشخصين باكراً في دراسة Halder وزملائه، و 68 يوماً في دراسة قنديل وزملائها. وبالتالي يلاحظ تأخر في تشخيص الرتق الصفراوي في جمهرة الدراسة.

يبين الجدول الآتي حجم العينة، ومدة الدراسة والمتغيرات التي تم تقييمها وأكثر المتغيرات ارتباطاً بتشخيص الرتق الصفراوي في الدراسات المرجعية وهذه الدراسة:

أكثر المغيرات ارتباطاً بتشخيص الرتق الصفراوي	المتغيرات النسيجية المدروسة	مدة الدراسة	حجم العينة: الإجمالي(عدد حالات الرتق الصفراوي)	الدراسة
الوذمة البابية (p=0.007<0.05) +التكاثر القنوي (p=0.017<0.05) +السدادات الصفراوية (p=0.000<0.05)	درجة الالتهاب ومرحلة التليف (Batts–Ludwig) نوع الخلايا الالتهابية بالرشاحة وذمة المسافات البابية السدادات الصفراوية التكاثر القنوي الركود داخل الخلايا الكبدية الركود القنيوي تشحم الكبد الاستحالة بالخلايا العملاقة Cholate stasis	11 سنة	228(76)	**هذه الدراسة (سوريا (2024**
الوذمة البابية التكاثر القنوي المتوسط إلى شديد وذمة المسافات البابية (استخدم البحث p value = 0.05 لكن لم تذكر قيم P في نتائج البحث)	التليف البابي التكاثر القنوي السدادات الصفراوية وذمة المسافات البابية أذية الأقنية الصفراوية: نخر الخلايا البطانية وتجوف هيولاها.	10 سنوات	227(136)	**Russo et al (USA 2016)**
تليف المسافات البابية (P<0.001) وذمة المسافات البابية (P=0.038) التليف البابي (P<0.001) السدادات الصفراوية القنوية (P=0.002)	أذية الخلاية الكبدية: التنكس البالوني – النخر – cholate stasis الركود الصفراوي داخل وخارج الخلايا الكبدية التكاثر القنوي التهاب الأقنية الصفراوية درجة التهاب المسافات البابية (بشكل كيفي) درجة التليف (Ishak system) الوذمة البابية السدادات الصفراوية البابية تشوه الصفيحة البابية	5 سنوات	29(18)	**Gürünlüoğlu et al (Turkey 2022)**

السدادات الصفراوية (96.6% من المرضى، P<0.0001) التكاثر القنوي (90.6% من المرضى، P<0.0001) الوذمة البابية (100% من المرضى، P<0.0001) التليف الجسري (53.1%، P<0.0001)	وذمة المسافات البابية السدادات الصفراوية في الأقنية والقنيات البابية التكاثر القنوي وجود التهاب الطرق الصفراوية الحاد الاستحالة بالخلايا العملاقة النخر البرانشيمي التليف الفصي والبابي بشكل مستقل	سنتين	61(32)	**Kandil et al (Egypt 2016)**
الالتهاب البابي بالعدلات (P=0.000053) السدادات الصفراوية (P<0.0001) التكاثر القنوي (P<0.001)	التكاثر القنوي وذمة المسافات البابية تشوه الصفيحة البابية السدادات الصفراوية في الأقنية والقنيات البابية نوع الخلايا الالتهابية درجة الالتهاب ومرحلة التليف (Batts–Ludwig) الاستحالة بالخلايا العملاقة Feathery degeneration(cholate stasis) تشحم الكبد الركودة داخل وخارج الخلايا الكبدية	3 سنوات	87 (28)	**Halder (India 2023)**

الجدول(23): حجم العينة، ومدة الدراسة والمتغيرات التي تم تقييمها وأكثر المتغيرات ارتباطاً بتشخيص الرتق الصفراوي في الدراسات المرجعية وهذه الدراسة

يلاحظ من الجدول، والاطلاع الشامل على الدراسات المرجعية ما يلي:

- ثمة تفاوت بيّن في حجم العينة بين الدراسات عموماً ، يعزى ذلك إلى تفاوت نسب حدوث داء الرتق الصفراوي عالمياً ، وتفاوت مدة كل دراسة، وأيضاً معايير الاشتمال والاستبعاد، إذ استبعدت الدراسة

الأميركية الخزعات الجراحية المفتوحة، والدراسة الهندية استبعدت كل المرضى الذين لديهم اعتلال كبد بالتغذية الوريدية الكاملة و إنتان دم، لكن لم توضح الدراسة التركية ولا المصرية معايير اشتمال واستبعاد.

- تتفق الدراسة الحالية مع الدراسات المرجعية على غلبة التغيرات في المسافات البابية على التغيرات البرانشيمية في الرتق الصفراوي، إذ أن كل الدراسات المرجعية تبين إما تواتر منخفض لوجود التغيرات البرانشيمية من التهاب فصي و استحالة بالخلايا العملاقة والتشحم وتنكس الخلية الكبدية. وأوضح ماكان هذا التوافق مع أكبر الدراسات (Russo وزملائه)، إذ خلصت الدراستان إلى كون الوذمة البابية والتكاثر القنوي والسدادات الصفراوية أكثر ارتباطاً بتشخيص الرتق الصفراوي، كما كان هناك توافق في توزع هذه المتغيرات على الفئات العمرية، إذ كانت المتغيرات ذات القيمة الإحصائية أكثر وضوحاً في الخزعات المشخصة المأخوذة بعمر شهرين (60 يوماً).
- تختلف الدراسة الحالية مع الدراسة الهندية بكل من الأهمية الإحصائية لنوع الخلايا التهابية و النوع المسيطر على الرشاحة، إذ لوحظ في الدراسة الهندية ارتباط الالتهاب بالعدلات بتشخيص الرتق، بينما في الدراسة الحالية الالتهاب المزمن هو المعنوي إحصائياً . كما أنها لا توافق الدراسة التركية في كون التليف الجسري هو الأكثر مشاهدةً في حالات الرتق، إذ كانت نسبة التليف الجسري بين حالات الرتق أقل (25%) من نسبتها في الدراسة المصرية (53.1%)، بينما كان التليف البابي أشيع بنسبة (44.7%) مقابل (6.2%) في الدراسة المصرية.
- لم تفرق الدراسات المرجعية بين الركود الصفراوي داخل وخارج الخلايا الكبدية و اعتبرت أنهما علامتان نسيجيتان للركود الصفراوي الكبدي مهما كان سببه، في الدراسة الحالية لم يلاحظ أيضاً ارتباط ذو دلالة إحصائية بين أيٍّ منهما وتشخيص الرتق الصفراوي، و نسبتا الأرجحية للركود القنيوي والخلوي متقاربتان (8 و 7.2 على الترتيب) ، و على الناحية المقابلة تفردت الدراسة التركية بملاحظة أن إيجابية التلوين المناعي النسيجي Ck7 على الزهيرات الركودية (الركود القنيوي) يرتبط بتشخيص الرتق الصفراوي

ارتباطاً هاماً إحصائياً (P<0.0001)، و بهذه النقطة، تصل هذه المناقشة إلى نقطة مهمة أخرى من ناحية عملية: باستثناء الدراسة المصرية التي اعتمدت على مقاطع ملونة تلويناً نسيجياً روتينياً (H&E)، استعملت الدراسات المرجعية الأخرى وسائل نسيجية مساعِدة حسنت من دقة النتائج، الدراسة الأميركية طبقت تلوين Masson trichrome على كل عينات الدراسة فكان تقييم التلييف أدق، كذلك الأمر بالنسبة للدراستين الهندية والتركية، استعمل Masson والتلوينات المناعية Ck7, CD10 لتقدير كمي أدق للتكاثر القنيوي، أما الدراسة الحالية اعتمدت بشكل رئيسي على التلوين الروتيني، والتلوينات المساعدة المجراة وقت قراءة الخزعة سابقاً .

الباب الثالث: الاستنتاجات والمقترحات والتوصيات

الخلاصة:

في العينة المشمولة بالدراسة كان تواتر الرتق الصفراوي أكثر عند الذكور، وكان العمر الوسطي عند إجراء الخزعة المشخصة للرتق الصفراوي 2.7 شهراً .

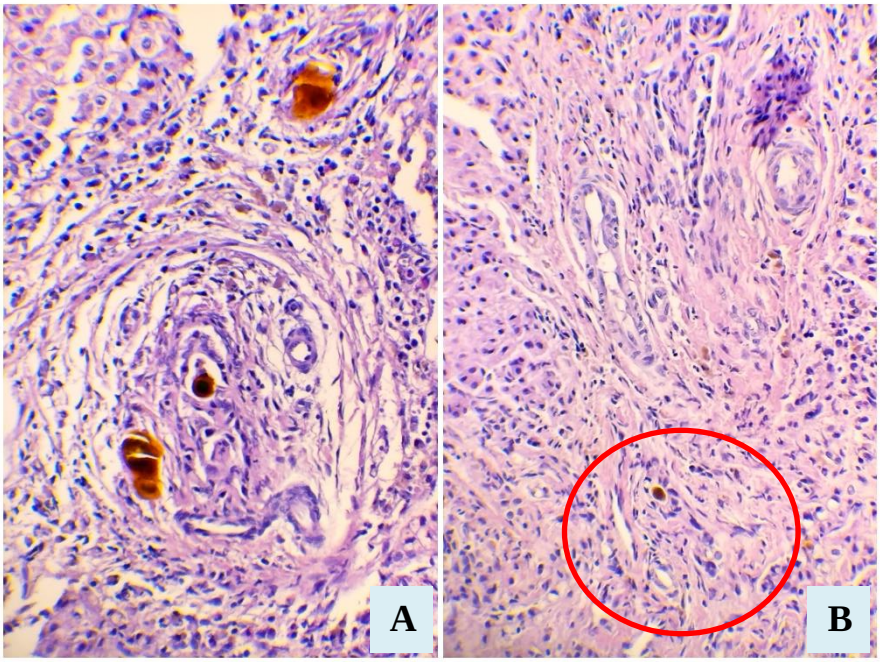
إن وجود التكاثر القنوي والوذمة البابية والسدادات الصفراوية في الأقنية والقنيات البابية يؤكد تشخيص الرتق الصفراوي ويفرقه عن غيره من أسباب الركود الصفراوي الولادي، بينما يقترح وجود الالتهاب اللمفاوي المحصور في المسافات البابية والتكاثر القنوي ووجود واحد من الوذمة البابية أو السدادات الصفراوية الرتق الصفراوي كتشخيص يستلزم تأكيده استقصاءات إضافية. كما أن الالتهاب المخرب للبنية الفصيصية للكبد أي الذي يتجاوز الصفيحة المحددة، وتخرب الخلايا الكبدية وتنكسها وتشحمها والاستحالة بالخلايا العملاقة لا يرجح الرتق الصفراوي كسبباً للركود الولادي.

يشاهد التليف البابي والتليف الجسري بشكل أشيع عند مرضى الرتق ويزداد التليف الكبدي شدةً وتقدماً بالمرحلة مع تأخر العمر، لكن إذا أجريت الخزعة الكبدية بعمر أصغر من شهرين، ممكن أن تغيب بعض الموجودات النسيجية التي ترجح الرتق الصفراوي كتشخيص.

التوصيات:

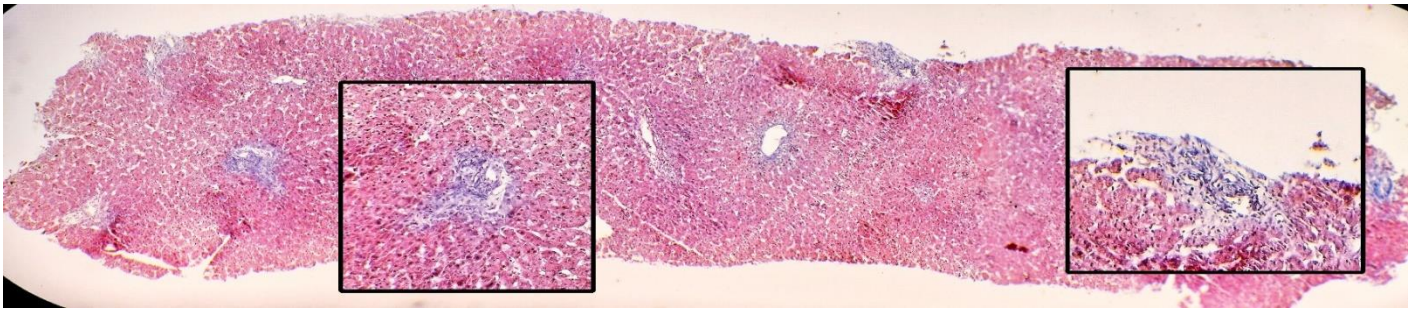
1- أمام كل حالة ركود صفراوي ولادي، الأولوية هي نفي وجود الرتق الصفراوي.
2- التقييم المنهجي ضروري وأساسي للوصول إلى نتيجة تعين الطبيب والمريض على حد سواء، لذا ينصح أولاً بتحديد كفاية الخزعة للتقييم، ثم تقييم مكونات النسيج الكبدي من برانشيم وخلال ومسافات بابية، ثم تحديد نمط الأذية المسيطر ثم تحديد التشخيص المناسب أو التشخيص التفريقي.
3- يفضل إجراء التلوينات النسيجية الكيميائية الخاصة Masson trichrome-PAS/PASD مع كل خزعة كبد بشكل روتيني، لأنها تسمح بتشخيص أدق وتقييم أدق للتليف، أهم العوامل الإنذارية.
4- ربط نتيجة التشريح المرضي بالصورة السريرية والشعاعية أساسي للوصول للتشخيص الصحيح للرتق، لأن كل الآفات الانسدادية الأخرى تتشابه مع الرتق الصفراوي نسيجياً .
5- ينصح بإعادة الخزعات التي تؤخذ قبل عمر الشهرين بغرض نفي الرتق الصفراوي والتي لا تبدي نمط آفة كبدية انسدادية، كما أن التأخر بالخزعة له عواقب سلبية على نوعية حياة الطفل، لذا يفضل أخذ الخزعة لتشخيص الرتق الصفراوي بعمر الشهرين.

الباب الرابع: الصور النسيجية من الدراسة الحالية



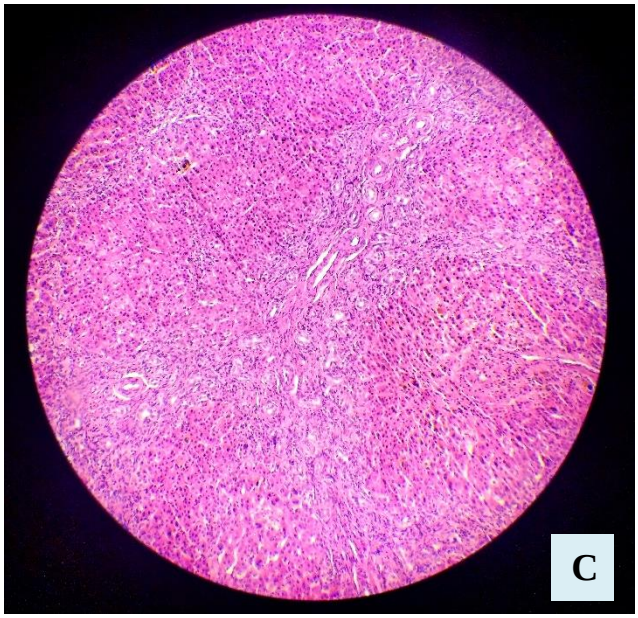
الصورة(1): الصفات النسيجية المميزة للرتق الصفراوي

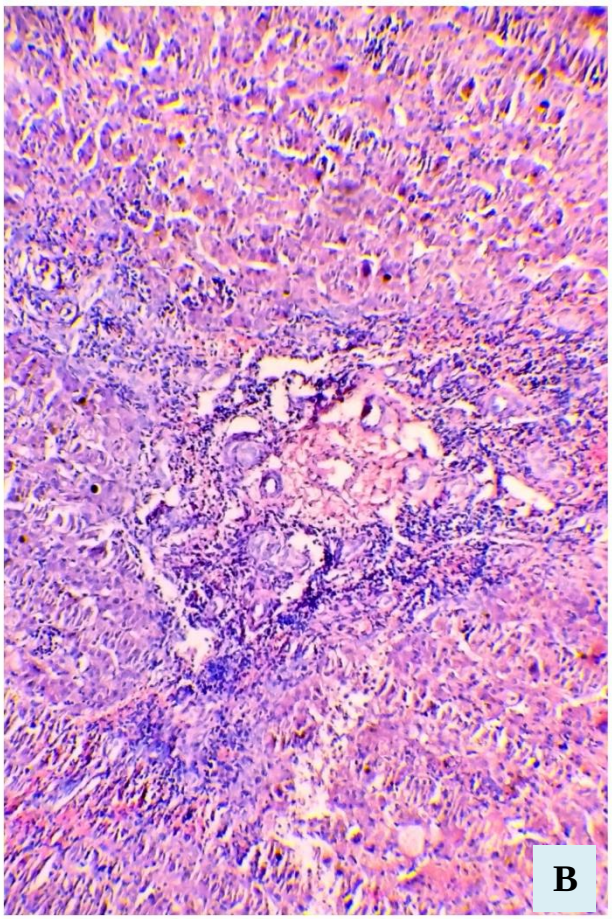
يظهر في الصورة A وذمة بابية واضحة وسدادات صفراوية قنوية سميكة، في الصورة B يظهر تكاثر قنيات في محيط مسافة بابية متليفة (في الدائرة) مع سدادة صفراوية

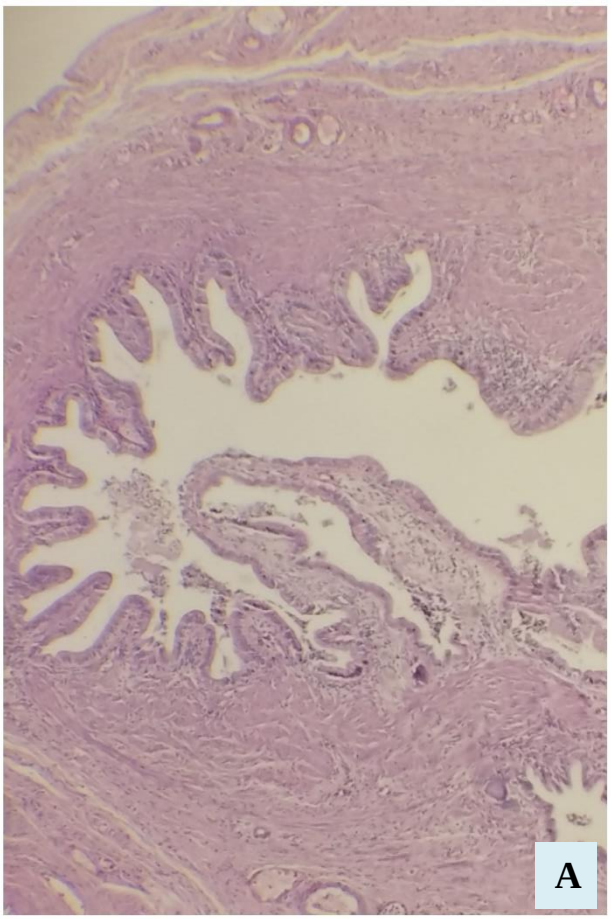


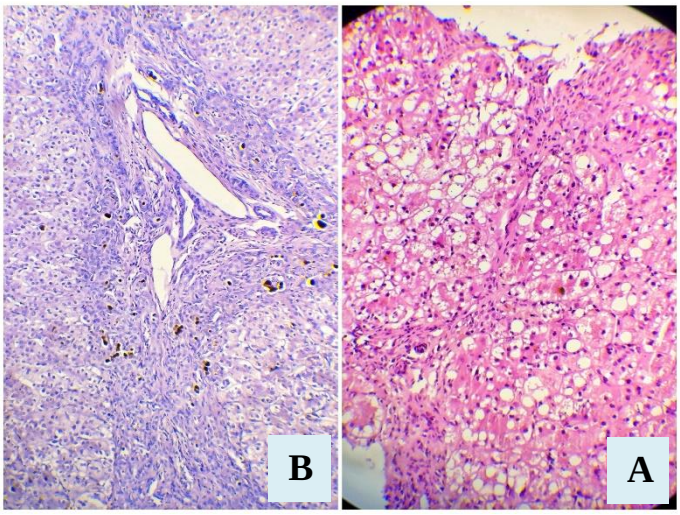
صورة(2):صورة Whole Slide Image ممسوحة يدوياً لمريض تناذر Alagille، تلوين Masson Trichrome. الصور المكبرة المضمنة توضح عدم احتواء المسافات البابية على أقنية صفراوية.

الصورة (3): حالة كيسة قناة جامعة. يظهر في الصورة A مقطع من جدار القناة، وتبدي خزعة الكبد من نفس المريض في الصورة B تغيرات ركودية بالإضافية إلى وذمة مسافات بابية والتهاب بابي لمفاوي، وتكاثر قنوي محيطي مما يصعب تفريقه عن الرتق الصفراوي المبين في الصورة C لمقطع نسيجي لطفل من نفس العمر.

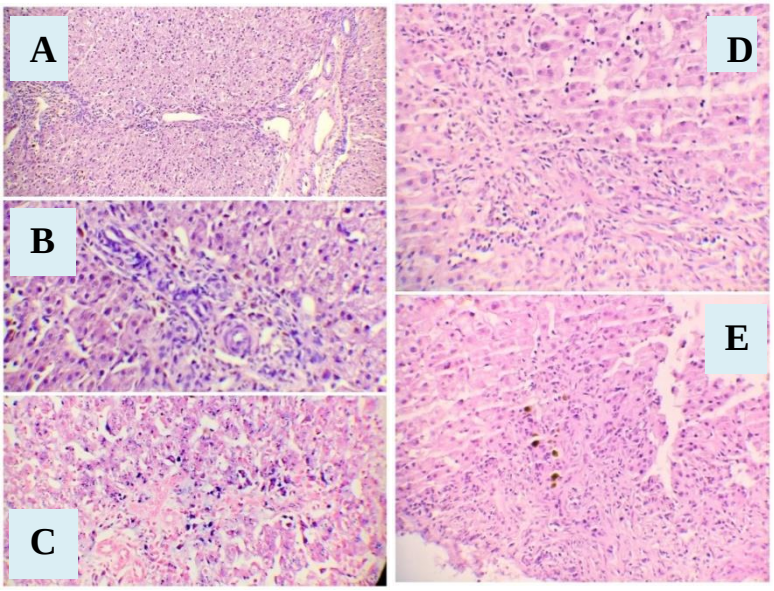








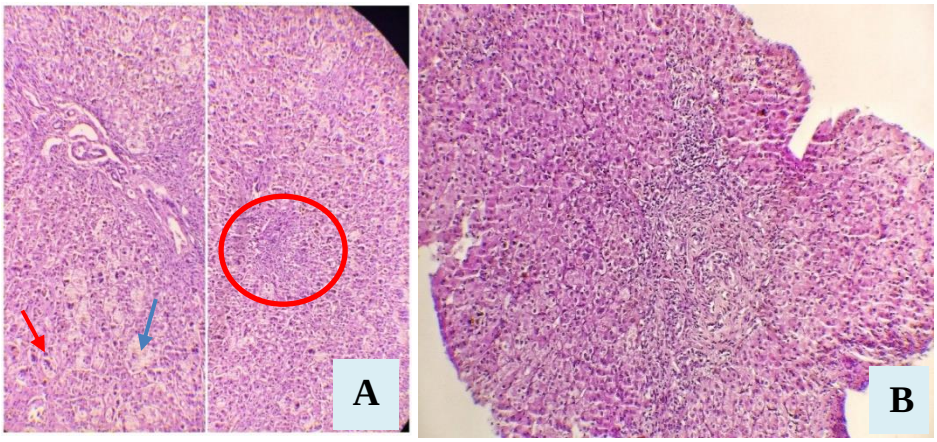
الصورة (4): الصورة A من مقطع نسيجي لطفل مشخص بداء خزن، تظهر اضطراب بنية فصيصية و تشحم في الكبد وتنكس الخلايا بشكل بالوني بالإضافة إلى ركودة داخل الخلايا الكبدية. أما الصورة B فهي لطفل من نفس العمر مشخص بالرتق الصفراوي، يلاحظ فيها تليف بابي و تكاثر قنوي وسدادات صفراوية ولا يبدي البرانشيم المحيط سوى تغيرات ركودية داخل وخارج خلوية.



الصورة (5): أهمية التلوينات النسيجية الخاصة. الصور A-B-C من حالةNeonatal Hemochromatosis أما D-E من طفل مشخص بالرتق الصفراوي بنفس العمر.

يلاحظ في A و B تليف جسري وتكاثر قنيات في محيط المسافات، بالإضافة لسدادات صفراوية دقيقة في الصورة B. أما الصورة C توضح كشف ترسب الحديد في خلايا الكبد وخلايا كوبفر على شكل صباغ حبيبي أصغر بتلوين Perls.

الصور D و E توضح تشابه الموجودات بين حالتي الطفلين، وهنا تبرز أهمية الربط بين السريريات والتلوينات الخاصة.



الصورة (6): الفرق بين التهاب الكبد الولادي مجهول السبب والرتق الصفراوي:

الصورةA تظهر تخرب واضح في البنية الفصيصية للكبد مع رشاحة لمفاوية في مركز الفصيص(الدائرة) واستحالة الخلايا الكبدي إلى خلايا عملاقة عديدة النوى(السهم الأحمر) و Cholate stasis (السهم الأزرق). بينما لا يتجاوز الالتهاب عند مريض الرتق B الصفيحة المحددة ويلاحظ تكاثر قنوي في المسافة البابية.

المراجع References:

Ahmed, A. B. M., Fagih, M. A., Bashir, M. S., & Al-Hussaini, A. A. (2021). Role of percutaneous liver biopsy in infantile cholestasis: Cohort from Arabs. *BMC Gastroenterology*, *21*(1), 118. https://doi.org/10.1186/s12876-021-01699-4

Al-Hussaini, A., Abanemai, M., Alhebbi, H., Saadah, O., Bader, R., Al Sarkhy, A., Alhatlani, M., Halabi, H., Aladsani, A., AlEdreesi, M., Wali, S., Alguofi, T., Al-drees, K., Arain, Z., Al Saleem, B., Asery, A., Holdar, S., Alrashidi, S., Alsayed, F., … Bashir, M. S. (2022). The Epidemiology and Outcome of Biliary Atresia: Saudi Arabian National Study (2000–2018). *Frontiers in Pediatrics*, *10*. https://doi.org/10.3389/fped.2022.921948

Babu, R. O., Lui, V. C. H., Chen, Y., Yiu, R. S. W., Ye, Y., Niu, B., Wu, Z., Zhang, R., Yu, M. O. N., Chung, P. H. Y., Wong, K. K. Y., Xia, H., Zhang, M. Q., Wang, B., Lendahl, U., & Tam, P. K. H. (2020). Beta-amyloid deposition around hepatic bile ducts is a novel pathobiological and diagnostic feature of biliary atresia. *Journal of Hepatology*, *73*(6), 1391–1403. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.06.012

Biliary atresia and liver transplantation in the United States: A contemporary analysis—Anouti—2023—Liver International—Wiley Online Library. (n.d.). Retrieved 24 July 2024, from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/liv.15689

Brown, Z. J., Baghdadi, A., Kamel, I., Labiner, H. E., Hewitt, D. B., & Pawlik, T. M. (2023). Diagnosis and management of choledochal cysts. *HPB*, *25*(1), 14–25. https://doi.org/10.1016/j.hpb.2022.09.010

Cardinale, V., Paradiso, S., & Alvaro, D. (2024). Biliary stem cells in health and cholangiopathies and cholangiocarcinoma. *Current Opinion in Gastroenterology*, *40*(2), 92–98. https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000001005

Cavallo, L., Kovar, E. M., Aqul, A., McLoughlin, L., Mittal, N. K., Rodriguez-Baez, N., Shneider, B. L., Zwiener, R. J., Chambers, T. M., Langlois, P. H.,

Canfield, M. A., Agopian, A. J., Lupo, P. J., & Harpavat, S. (2022). The Epidemiology of Biliary Atresia: Exploring the Role of Developmental Factors on Birth Prevalence. *The Journal of Pediatrics*, *246*, 89–94.e2. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.03.038

Cho, S.-J., Perito, E. R., Shafizadeh, N., & Kim, G. E. (2021). Dialogs in the assessment of neonatal cholestatic liver disease. *Human Pathology*, *112*, 102–115. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2020.12.007

Clark, I., & Torbenson, M. S. (2017). Immunohistochemistry and Special Stains in Medical Liver Pathology. *Advances in Anatomic Pathology*, *24*(2), 99–109. https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000139

De Jong, I. E. M., Van Den Heuvel, M. C., Wells, R. G., & Porte, R. J. (2021). The heterogeneity of the biliary tree. *Journal of Hepatology*, *75*(5), 1236–1238. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.016

El-Araby, H. A., Saber, M. A., Radwan, N. M., Taie, D. M., Adawy, N. M., & Sira, A. M. (2021). SOX9 in biliary atresia: New insight for fibrosis progression. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, *20*(2), 154–162. https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2020.12.007

Goldblum, J. R., Lamps, L. W., McKenney, J. K., Myers, J. L., Ackerman, L. V., & Rosai, J. (Eds.). (2018). *Rosai and Ackerman's surgical pathology* (Eleventh edition). Elsevier.

Götze, T., Blessing, H., Grillhösl, C., Gerner, P., & Hoerning, A. (2015). Neonatal Cholestasis—Differential Diagnoses, Current Diagnostic Procedures, and Treatment. *Frontiers in Pediatrics*, *3*, 43. https://doi.org/10.3389/fped.2015.00043

Gürünlüoğlu, S., Gül, M., Zararsız, G., Akpınar, N., Varol, F. I., Demircan, M., & Gürünlüoğlu, K. (2022). Ultra-structural and histopathological features of liver biopsy taken during laparotomy to confirm the diagnosis of biliary atresia. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, *65*(3), 572. https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm_1057_21

Halder, A., Patra, S., Mandal, B., Ray, G., Ghosh, R., Mukherjee, S., & Chatterjee, U. (2023). Differentiating biliary atresia from other causes of infantile cholestasis: An appraisal of the histomorphological changes on liver biopsy.

Indian Journal of Pathology and Microbiology, *66*(4), 790. https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm_215_22

Higashio, A., Yoshioka, T., Kanamori, Y., Fujino, A., Morotomi, Y., Shibata, T., & Nakaoka, T. (2022). Relationships Between Histopathological Findings in the Liver and Prognosis in Patients With Biliary Atresia. *Clinical Pathology*, *15*, 2632010X2211326. https://doi.org/10.1177/2632010X221132686

Hukkinen, M., Pihlajoki, M., & Pakarinen, M. P. (2020). Predicting native liver injury and survival in biliary atresia. *Seminars in Pediatric Surgery*, *29*(4), 150943. https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150943

Kandil, M. A., Aiad, H. A., El-Azab, D. S., El-Goday, S. F., & Tantawy, M. S. (2016). *Clinicopathological differentiation between biliary atresia and other causes of neonatal cholestasis*.

Kohut, T. J., Gilbert, M. A., & Loomes, K. M. (2021). Alagille Syndrome: A Focused Review on Clinical Features, Genetics, and Treatment. *Seminars in Liver Disease*, *41*(4), 525–537. https://doi.org/10.1055/s-0041-1730951

La Pergola, E., Zen, Y., & Davenport, M. (2021). Developmental histology of the portal plate in biliary atresia: Observations and implications. *Pediatric Surgery International*, *37*(6), 715–721. https://doi.org/10.1007/s00383-021-04861-x

Lakshminarayanan, B., & Davenport, M. (2016). Biliary atresia: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*, *73*, 1–9. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.06.005

Lendahl, U., Lui, V. C. H., Chung, P. H. Y., & Tam, P. K. H. (2021). Biliary Atresia—Emerging diagnostic and therapy opportunities. *EBioMedicine*, *74*, 103689. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103689

Lim, Y. Z., Zhu, M., Wang, Y., Sharma, T., Kelley, S., Oertling, E., Zhu, H., & Corbitt, N. (2024). Pkd1l1-deficiency drives biliary atresia through ciliary dysfunction in biliary epithelial cells. *Journal of Hepatology*, *0*(0). https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.02.031

Liu, F., Wei, R., Xu, X., Lan, M., Tao, B., Liang, Z., & Zeng, J. (2024). Alterations of gut microbiota in infants with biliary atresia identified by 16S rRNA-sequencing. *BMC Pediatrics*, *24*(1), 117. https://doi.org/10.1186/s12887-024-04582-9

Meseeha, M., & Attia, M. (2024). Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442030/

Mills, S. E. (Ed.). (2020). *Histology for pathologists* (Fifth edition). Wolters Kluwer.

Mills, S. E., Sternberg, S. S., & Longacre, T. A. (2022). *Mills and Sternberg's diagnostic surgical pathology* (7th ed). Wolters Kluwer.

Miloh, T., Goldstein, A., Howard, R., Mogul, D. B., Marden, J. R., Anderson, A., Gaburo, K., Kirson, N., & Rosenthal, P. (2023). Costs of pediatric liver transplantation among commercially insured and Medicaid-insured patients with cholestasis in the US. *Liver Transplantation*, *29*(7), 735. https://doi.org/10.1097/LVT.0000000000000082

Muntean, A., & Davenport, M. (2022). Biliary atresia & choledochal malformation—Embryological and anatomical considerations. *Seminars in Pediatric Surgery*, *31*(6), 151235. https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2022.151235

Mysore, K. R., Shneider, B. L., & Harpavat, S. (2019). Biliary Atresia as a Disease Starting In Utero: Implications for Treatment, Diagnosis, and Pathogenesis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *69*(4), 396–403. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002450

Ober, E. A., & Lemaigre, F. P. (2018). Development of the liver: Insights into organ and tissue morphogenesis. *Journal of Hepatology*, *68*(5), 1049–1062. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.005

Pandurangi, S., Mourya, R., Nalluri, S., Fei, L., Dong, S., Harpavat, S., Guthery, S. L., Molleston, J. P., Rosenthal, P., Sokol, R. J., Wang, K. S., Ng, V., Alonso, E. M., Hsu, E. K., Karpen, S. J., Loomes, K. M., Magee, J. C., Shneider, B. L., Horslen, S. P., … Network, and the C. L. D. R. (2024). Diagnostic accuracy of serum matrix metalloproteinase-7 as a biomarker of biliary atresia in a large North American cohort. *Hepatology*, 10.1097/HEP.0000000000000827. https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000827

Quelhas, P., Jacinto, J., Cerski, C., Oliveira, R., Oliveira, J., Carvalho, E., & Dos Santos, J. (2022). Protocols of Investigation of Neonatal Cholestasis—A Critical Appraisal. *Healthcare*, *10*(10), 2012. https://doi.org/10.3390/healthcare10102012

Rajagopalan, R., Tsai, E. A., Grochowski, C. M., Kelly, S. M., Loomes, K. M., Spinner, N. B., & Devoto, M. (2020). Exome Sequencing in Individuals with Isolated Biliary Atresia. *Scientific Reports*, *10*(1), 2709. https://doi.org/10.1038/s41598-020-59379-4

Ranucci, G., Della Corte, C., Alberti, D., Bondioni, M. P., Boroni, G., Calvo, P. L., Cananzi, M., Candusso, M., Clemente, M. G., D'Antiga, L., Degrassi, I., De Ville De Goyet, J., Di Dato, F., Di Giorgio, A., Vici, C. D., Ferrari, F., Francalanci, P., Fuoti, M., Fusaro, F., … Nicastro, E. (2022). Diagnostic approach to neonatal and infantile cholestasis: A position paper by the SIGENP liver disease working group. *Digestive and Liver Disease*, *54*(1), 40–53. https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.09.011

Rodijk, L. H., Schins, E. M. W., Witvliet, M. J., Alizadeh, B. Z., Verkade, H. J., De Kleine, R. H., Hulscher, J. B. F., & Bruggink, J. L. M. (2020). Quality of Life in Parents of Children With Biliary Atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, *71*(5), 641–646. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002858

Russo, P., Magee, J. C., Anders, R. A., Bove, K. E., Chung, C., Cummings, O. W., Finegold, M. J., Finn, L. S., Kim, G. E., Lovell, M. A., Magid, M. S., Melin-Aldana, H., Ranganathan, S., Shehata, B. M., Wang, L. L., White, F. V., Chen, Z., & Spino, C. (2016). Key Histopathologic Features of Liver Biopsies That Distinguish Biliary Atresia From Other Causes of Infantile Cholestasis and Their Correlation With Outcome: A Multicenter Study. *American Journal of Surgical Pathology*, *40*(12), 1601–1615. https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000755

Saxena, R. (Ed.). (2018). *Practical hepatic pathology: A diagnostic approach* (Second edition). Elsevier.

Schooler, G. R., & Mavis, A. (2018). Cystic biliary atresia: A distinct clinical entity that may mimic choledochal cyst. *Radiology Case Reports*, *13*(2), 415–418. https://doi.org/10.1016/j.radcr.2018.01.025

Schreiber, R. A., Harpavat, S., Hulscher, J. B. F., & Wildhaber, B. E. (2022). Biliary Atresia in 2021: Epidemiology, Screening and Public Policy. *Journal of Clinical Medicine*, *11*(4), Article 4. https://doi.org/10.3390/jcm11040999

Shaughnessy, M. P., Spencer-Manzon, M., & Cowles, R. A. (2020). Antenatally detected liver and biliary pathology. *Seminars in Pediatric Surgery*, *29*(4), 150939. https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150939

Siddiq, S., Jimenez-Rivera, C., Kuenzig, M. E., Lima, I., Geraghty, M. T., Ng, V. L., Tam, K., & Benchimol, E. I. (2020). Direct Health Care Costs, Health Services Utilization, and Outcomes of Biliary Atresia. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *70*(4), 436–443. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002582

Vij, M., & Rela, M. (2020). Biliary atresia: Pathology, etiology and pathogenesis. *Future Science OA*, *6*(5), FSO466. https://doi.org/10.2144/fsoa-2019-0153

Wang, J., Xu, Y., Chen, Z., Liang, J., Lin, Z., Liang, H., Xu, Y., Wu, Q., Guo, X., Nie, J., Lu, B., Huang, B., Xian, H., Wang, X., Wu, Q., Zeng, J., Chai, C., Zhang, M., Lin, Y., … Zhang, Y. (2020). Liver Immune Profiling Reveals Pathogenesis and Therapeutics for Biliary Atresia. *Cell*, *183*(7), 1867-1883.e26. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.10.048

Wang, L., Yang, Y., Chen, Y., & Zhan, J. (2018). Early differential diagnosis methods of biliary atresia: A meta-analysis. *Pediatric Surgery International*, *34*(4), 363–380. https://doi.org/10.1007/s00383-018-4229-1

Wang, W.-H., Chiu, F.-Y., Kuo, T.-T., & Shao, Y.-H. J. (2024). Maternal Prenatal Infections and Biliary Atresia in Offspring. *JAMA Network Open*, *7*(1), e2350044. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.50044

Wang, Y.-F., Fu, J.-H., & Zhang, Z.-B. (2022). [New advances in the diagnosis and treatment of biliary atresia]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi = Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, *24*(11), 1269–1274. https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2205180

Wei, X., Fang, Y., Wang, J.-S., Wang, Y.-Z., Zhang, Y., Abuduxikuer, K., & Chen, L. (2023). Neonatal sclerosing cholangitis with novel mutations in DCDC2 (doublecortin domain-containing protein 2) in Chinese children. *Frontiers in Pediatrics*, *11*, 1094895. https://doi.org/10.3389/fped.2023.1094895

Wyllie, R., Hyams, J. S., & Kay, M. (Eds.). (2016). *Pediatric gastrointestinal and liver disease* (Fifth edition). Saunders/Elsevier.

Żalikowska-Gardocka, M., & Przybyłkowski, A. (2020). Review of parenteral nutrition-associated liver disease. *Clinical and Experimental Hepatology*, *6*(2), 65–73. https://doi.org/10.5114/ceh.2019.95528

English Abstract الملخص باللغة الانكليزية

Background:

Neonatal cholestasis encompasses a wide spectrum of pathologic processes, varying in severity from transient neonatal cholestasis to more debilitating diseases that require constant follow-up and more radical therapies as liver transplantation. Neonatal Cholestasis can be classified to intrahepatic and extrahepatic(obstructive) causes and the first and foremost priority to consider either for diagnostic or therapeutic purposes is to investigate biliary atresia, as it is the most common extrahepatic cause of neonatal cholestasis and the most surgically amenable one, let alone the dire consequences of overdiagnosis and underdiagnosis on the infant's quality of life due to the need to undergo invasive diagnostic procedures, Kasai surgery as a palliative measure and liver transplantation as a last resort and in this context, liver biopsies play an indispensable role.

Aim and Objectives:

This study aims primarily to identify the salient histopathologic findings that can serve as clues to differentiate biliary atresia from other causes of neonatal cholestasis, in addition to study the distribution of biliary atresia in relation to age and gender.

Materials and Methods:

This study is a matched case-control study that includes 228 patients of neonatal cholestasis, 76 diagnosed with biliary atresia and the other 152 are diagnosed with other causes of neonatal cholestasis. Matching is based on age at diagnostic biopsy and gender as confounders and the ratio is 1:2 and it was carried over depending on data collected retrospectively from tru-cut and surgical liver biopsies from January 2010 to December 2020 in order to identify the most frequent and

associated histopathologic features with biliary atresia, as well as the age-at-biopsy distribution of these features.

Results:

Available data reveals the predominance of pathologic portal changes over parenchymal changes in biliary atresia, as both portal inflammation and fibrosis were more frequent in comparison to controls, it also shows that bile plugs, portal edema, ductular proliferation have high odds ratios and univariate analysis by Cochran's Q test shows that the latter findings are statistically significant. Multivariate analysis ,however, revealed that bile plugs, ductular proliferation and portal edema have the most statistically significant association with the diagnosis of biliary atresia. The study also reveals that these findings are more probable to be consistent when the biopsy is taken during the second month of life.

Conclusion:

Among included subjects, biliary atresia was more common in male patients, and the median age at diagnostic biopsy was 2.7 months.

Ductular proliferation, portal edema and bile plugs in tandem make the diagnosis of biliary atresia highly likely in case of clinical suspicion while portal fibrosis and ductular proliferation and/or bile plugs and portal edema requires further clinical investigation. Furthermore, lobular inflammatory infiltrates, lobular hepatocellular damage and degeneration and giant cell transformation make biliary atresia less likely as a cause of cholestasis. Lastly, portal and bridging fibrosis are more common in biliary atresia and are proportionate to age at diagnosis, nonetheless sampling the liver at a young age (less than two) months influences the utility of histopathologic findings.

Keywords: Neonatal Cholestasis, Biliary Atresia, Liver Pathology

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
and Scientific Research
Damascus university
Faculty of medicine
Department of Pathology

"Histopathologic Distinction of Biliary Atresia from Other Causes of Cholestasis: A Case-Control Study in Pediatric Hospital in Damascus"

Scientific research prepared to obtain a post-graduate certificate subspecialized in Pathology

Graduate student preparation

Hisham Hafez

Supervisor, Dr

Ayman Sammoun

2024