

HOSPITAL PEDIÁTRICO UNIVERSITARIO
"JOSÉ LUIS MIRANDA"
SANTA CLARA, VILLA CLARA

INFORME DE CASO

EVOLUCIÓN DE UNA FORMA FRUSTRADA DEL SÍNDROME DE ALAGILLE.

Por:

Dr. Rodolfo Valdés Landaburo¹ y Dr. Francisco Sánchez Pérez²

1. Especialista de II Grado en Gastroenterología. Instructor. ISCM-VC.
2. Especialista de II Grado en Pediatría. Asistente. ISCM-VC.

Descriptores DeCS:

SÍNDROME DE ALAGILLE

Subject headings:

ALAGILLE SYNDROME

Watson y Miller fueron los primeros en comunicar los primeros casos de enfermedad hepática neonatal, con estenosis valvular pulmonar, en 1973; sin embargo, es Alagille el primero en describir, unos años después, la hipoplasia de los conductos biliares intrahepáticos asociada a colestasis crónica y anomalías del corazón, los ojos, el esqueleto, los riñones y una facies típica. Esta combinación de elementos clínicos se conoce como síndrome de Alagille (SA), y su incidencia es de 1 por cada 100 000 nacimientos. El SA es un desorden genético heredado con carácter autosómico dominante y expresión variable. Recientemente se ha demostrado que el defecto genético se localiza en el gen 20p12, específicamente en un locus denominado JAG1¹. Alrededor del 7 % de los pacientes tienen una delección completa del gen y aproximadamente en el 15-50 % ocurren mutaciones espontáneas, aunque en la mayor parte de los niños no existen antecedentes familiares de la enfermedad^{1,2}. Algunos autores han considerado que cuando la escasez de los conductos constituye el signo histopatológico más notable de la biopsia hepática de un niño con colestasis, debe considerarse el diagnóstico de este síndrome mientras no se demuestre lo contrario.

Comunicamos la evolución de un niño con esta enfermedad, que fue atendido en nuestro centro.

Presentación del paciente

Paciente masculino, blanco, que nace en agosto de 1996 producto de un embarazo normal, y comienza a presentar ictericia a partir de la cuarta semana de vida. Ingresa en el servicio de Gastroenterología del Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda", donde se comprueba la presencia de acolia y coluria persistente sin hepatosplenomegalia y cifras muy elevadas de bilirrubina, a expensas de la fracción conjugada, con ligera citólisis hepática. Se remite a un centro capitalino con la sospecha diagnóstica de atresia de vías biliares para la realización de colangiografía translaparoscópica. Este procedimiento descartó la presencia de la atresia de vías biliares extrahepática y se procedió a la realización de biopsia hepática; se concluye el caso como un síndrome de escasez de vías biliares intrahepática. Con posterioridad a ello, se continúa el estudio del paciente y se verifica una facies caracterizada por globos oculares hundidos, gran convexidad frontal, amplio puente nasal y un maxilar inferior pequeño (Fig 1), embriotoxon posterior en el examen oftalmológico y defecto de cierre de los arcos vertebrales (vértebras en alas de mariposa) en la radiografía de columna. La valoración por cardiología descartó malformaciones

en este sistema. Su evolución se caracterizó clínicamente por la aparición de xantomas diseminados en zonas de roce y pliegues (Fig 2), intenso prurito y gran hepatosplenomegalia. Durante seis años de seguimiento, el paciente ingresó en múltiples ocasiones por trastornos de la coagulación, que se hicieron manifiestos por sangramientos digestivos y en otras mucosas (gingivorragia, epistaxis). También presentó fractura patológica de la tibia izquierda, con la consecuente deformidad (Fig 3).



Fig 1 Facies característica del síndrome de Alagille.



Fig 2 Xantomas localizados en zonas de roce y pliegues.



Fig 3 Deformidad de la tibia izquierda por fractura debida a la osteodistrofia hepática.

En junio de 2000 se comienza a evaluar para posible trasplante hepático. En ese momento se realiza la siguiente batería de complementarios:

Hb: 101 g/L, Hto: 0.31, Leucocitos: 9×10^9 /L, eritrosedimentación: 20 mm/h.
ALT: 172 U/L, AST: 358 U/L, GGT: 1046 U/L, FA: 582 U/L, bilirrubina total: 349 $\mu\text{mol/L}$; Directa: 243 $\mu\text{mol/L}$; proteínas totales: 76 g/L; albúmina: 45 g/L; Glicemia: 4,16 mmol/L; creatinina: 49 mmol/L; Urea: 3 mmol/L.
Coagulograma: Fibrinógeno: 319 mg/L; tiempo de protrombina: C13, P:14, Caolín: 32,7 seg; plaquetas: 184×10^9 /L, coágulo retráctil.
Calcio sérico: 2,62 mmol/L; colesterol: 4,9 mmol/L; triglicéridos: 1,5 mmol/L.
Alfafetoproteína: 0,1 UI/ml.
VIH, AgsHB, Anti VHC: negativos.
Ecocardiograma: normal.

Ecografía abdominal: Hepatomegalia difusa que rebasa el reborde costal derecho unos 6 cm. Vesícula pequeña de paredes engrosadas. Bazo de 103,8 mm, porta de calibre normal con flujo uniforme; no se visualiza el eje esplenoportal.

Evaluación nutricional: Por la evaluación clínica, humoral y el resultado de la densitometría ósea, se concluye como una osteodistrofia severa con baja reserva de calcio y de la concentración mineral consecutiva a la hepatopatía.

Durante el seguimiento posterior, al paciente se mantuvo con una dieta hiperproteica, vitaminoterapia (A, E, D, K, complejo B) y quelantes de ácidos biliares (ácido ursodesoxicólico). En agosto de 2002 ingresa por el primer episodio de ascitis. A partir de ese momento la evolución se hace tórpida, con cuadros reiterados de epistaxis, gingivorragia, melena, hematemesis y enterorragia, ascitis y episodios infecciosos intercurrentes de las vías urinarias y respiratorias. Mantiene desde entonces una estadía hospitalaria prolongada, con múltiples intervenciones terapéuticas. En abril de 2003 comienza con dolor intenso en región inguinal derecha, posición antálgica, y se le ausculta un soplo vascular a ese nivel. Se le realiza ultrasonido Doppler de la zona, y se comprueba un hematoma fistulizado con tendencia a su expansión, por lo que se decide su intervención quirúrgica. Es operado y evoluciona satisfactoriamente. A la semana comienza nuevamente con los cuadros hemorrágicos, esta vez más reiterados, hasta que fallece en choque hipovolémico en junio de ese año.

Comentario

El SA es una entidad genética caracterizada por cinco signos mayores: colestasis crónica, estenosis pulmonar periférica, vértebras en alas de mariposa, embriotoxon posterior y una facies peculiar, en la que se destacan la frente prominente, el mentón puntiagudo y los pómulos salientes. La escasez en el número de conductos biliares intrahepáticos constituye una condición imprescindible en esta rara enfermedad, alteración responsable del deficitario flujo biliar y la consecuente ictericia colestásica. Estudios genéticos recientes demuestran que la asociación de la malformación biliar y el resto de las manifestaciones clínicas no es fortuita, pues se deben a mutaciones con expresión variable localizadas en el gen JAG1 (20p12); la minoría de los pacientes, generalmente con fenotipos más severos, tienen una delección completa del mismo^{1,2,4}. Las anomalías oftalmológicas son frecuentes, y se encuentran presentes hasta en el 75 % de los pacientes. La más frecuente es el embriotoxon posterior, pero también se han descrito alteraciones del iris, retinitis pigmentosa y anormalidades en las pupilas. Entre las alteraciones cardiovasculares, la estenosis pulmonar periférica es la más frecuente, pero en nuestro paciente no se demostró este hallazgo. En una serie de 92 enfermos, comunicada por Emerik y colaboradores⁴, no todos los niños presentaron la totalidad de los signos mayores; sin embargo, la cardiopatía congénita fue el único elemento clínico que se relacionó significativamente con el incremento de la mortalidad.

Las alteraciones esqueléticas, fundamentalmente las hemivértebras en alas de mariposa, se han demostrado en la mitad de los pacientes. Otras alteraciones en las costillas y en las manos suelen ser características. Las nefropatías descritas han sido la estenosis de la arteria renal, nefrosis lipídica y glomerulosclerosis. Al igual que sucedió en nuestro enfermo, se ha descrito el retardo en el desarrollo psicomotor. En otros niños se ha documentado el retraso mental y disminución profunda de los reflejos tendinosos^{5,6}.

En la bibliografía médica ya se comienzan a reconocer estudios diagnósticos prenatales; así lo comunican Albayram F y colaboradores⁷ del Hospital Johns Hopkins, de Baltimore. Estos investigadores diagnosticaron el SA por sonografía fetal seriada, que fue confirmado después del nacimiento.

La mayoría de los pacientes son diagnosticados antes de los seis meses de vida con ictericia neonatal; otros durante la evaluación de una cardiopatía, y el resto, por un examen cuidadoso después que un caso índice ha sido diagnosticado en la familia. Se ha planteado que la evolución puede ser favorable, con episodios recurrentes de colestasis; hasta en el 14 % de los enfermos se produce degeneración hacia la cirrosis a partir de los 12 años, y en algunos pacientes se ha descrito aparición de hepatocarcinoma^{5,8-10}.

Los primeros casos publicados sugirieron un curso benigno en estos pacientes, pero las comunicaciones posteriores han mostrado morbilidad y mortalidad significativas¹⁰. Nuestro enfermo, a pesar de no tener afectación cardíaca ni renal documentada, tenía una pésima calidad de vida, padeció episodios reiterados de sangramientos digestivos, en los que su vida peligró constantemente, y presentó severa afectación en la esfera psicológica y social, con trascendencia al plano familiar, como es habitual en los casos de enfermedades crónicas con pronóstico sombrío. La enfermedad no tiene tratamiento específico, de manera que su enfoque terapéutico se dirige a tratar las complicaciones surgidas a consecuencia de la colestasis. La administración de ácido ursedoxicólico ha mejorado ostensiblemente la colestasis y el prurito en estos enfermos, pero nuestro paciente llevaba más de un año con dicho tratamiento sin notarse mejoría alguna en este sentido.

El trasplante hepático está indicado en pacientes con SA, pero muchas veces fallecen en espera del hígado compatible.

Referencias bibliográficas

1. Krantz ID, Colliton RP, Genin A. Spectrum and frequency of jagged1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome patients and their families. *Am J Hum Genet* 1998;62(6):1361-9.
2. Crosnier C, Lykavieris P, Meunier-Rotival M, Hadchouel M. Alagille syndrome. The widening spectrum of arteriohepatic dysplasia. *Clin Liver Dis* 2000;4(4):765-78.
3. Gauthier F, Hadchouel M. Congenital disorders of the biliary ducts. *Rev Prat* 2000;50(19):2142-5.
4. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DA. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 1999;29(3):822-9.
5. MacBride Emerick K. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35(1):103-4.
6. Hadchouel M. Alagille syndrome. *Indian J Pediatr* 2002; 69(9):815-8.
7. Albayram F, Stone K, Nagey D, Schwarz KB, Blakemore K. Alagille syndrome: prenatal diagnosis and pregnancy outcome. *Fetal Diagn Ther* 2002;17(3):182-4.
8. Ukarapol N, Wongsawasdi L, Sittiwangkul R. A case report: Alagille syndrome. *J Med Assoc Thai* 2000;83(4):451-4.
9. Migliazza L, Lopez Santamaria M, Murcia J, Gamez M, Clavijo J, Camarena C, et al. Long-term survival expectancy after liver transplantation in children. *J Pediatr Surg* 2000;35(1):5-7.
10. Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Heyman MB, Martin MG, Rosenthal P, Hall TR, et al. Variable morbidity in Alagille syndrome: a review of 43 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29(4):431-7.