



Síndrome de Alagille; una patología que tener en cuenta

Silvia de las Nieves Ortega Pérez^a, Daniel González Santana^b, Juan Carlos Ramos Varela^b, Domingo Cañizo Fernández^a, Luis Peña Quintana^b

Publicado en Internet:
12-septiembre-2017

Silvia de las Nieves Ortega Pérez:
silviaorteg@hotmail.com

^aPediatra. CS de Arucas. Gran Canaria. España • ^bServicio de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica. Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias. Gran Canaria. España.

Palabras clave:

- Colestasis
- Enfermedades de los conductos biliares
- Síndrome de Alagille

Resumen

El síndrome de Alagille es una patología poco frecuente. Afecta a uno de cada 100 000 recién nacidos vivos. Se caracteriza por una hipoplasia de vías biliares que se asocia a otras malformaciones. Se presenta el caso de un niño chino de cuatro años al que se le diagnosticó esta patología tras ser adoptado a los 11 meses de edad.

Alagille syndrome. A pathology to be considered

Key words:

- Alagille syndrome
- Bile duct diseases
- Cholestasis

Abstract

Alagille syndrome is an uncommon pathology. It is found in 1/100,000 live births. It is characterized by biliary duct hypoplasia associated with other malformations. We report the case of a four-year-old Chinese child who was diagnosed with this pathology after being adopted at 11 months of age.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Alagille, también conocido como displasia arteriohepática, es una patología poco frecuente que afecta aproximadamente a uno de cada 100 000 recién nacidos vivos.

Es una enfermedad hereditaria, de transmisión autosómica dominante con penetración incompleta, secundaria a mutaciones en los genes *JAGGED1* (más del 90%) y *NOTCH2*¹, que inducen una alteración del desarrollo embriológico que afecta a estructuras dependientes del mesodermo².

Se caracteriza por una hipoplasia de vías biliares asociada a otras malformaciones, como fenotipo peculiar, alteraciones cardiológicas, oftalmológicas, renales y vertebrales, con gran variabilidad fenotípica y en su expresividad^{2,3}, desde formas subclínicas a expresiones cardiacas, hepáticas o renales graves^{1,4-6,7}.

CASO CLÍNICO

Varón procedente de China, que acudió por primera vez a consulta de Atención Primaria (AP) a los 11 meses de vida, tras ser adoptado.

Cómo citar este artículo: Ortega Pérez SN, González Santana D, Ramos Varela JC, Cañizo Fernández D, Peña Quintana L. Síndrome de Alagille; una patología que tener en cuenta. Rev Pediatr Aten Primaria. 2017;19:267-70.

No se conocían los antecedentes familiares del paciente. Residía en un centro de acogida desde los pocos días de vida hasta que fue adoptado a través de Pasaje Verde, ya que desde China habían informado a los padres adoptivos que estaba afecto de una cardiopatía. No referían ninguna otra sintomatología, patología o alergias.

En la exploración en la primera revisión destacaba una ligera plagiocefalia y una facies peculiar, con hipertelorismo, frente amplia, ojos hundidos y mentón prominente. En la auscultación cardiaca se detectaba un soplo sistólico II/VI en el borde esternal izquierdo y en la exploración abdominal una hepatomegalia de un través de dedo. El resto de la exploración fue normal.

Dado que el paciente presentaba una cardiopatía detectada ya en China, se derivó a la Unidad de Cardiología Pediátrica del Hospital Universitario Materno-Infantil de Las Palmas (HUMIC) para su valoración y seguimiento.

Siguiendo el protocolo para estos niños, se solicitó una analítica completa que incluía serología. En los resultados se constataron valores compatibles con hipertransaminasemia y colestasis (alanina aminotransferasa [ALT]: 235 U/l, aspartato aminotransferasa [AST] muestra hemolizada, gamma glutamil transpeptidasa [GGT]: 826 U/l, colesterol total: 305 mg/dl, lipoproteína de alta densidad [colesterol HDL]: 96 mg/dl) con lipoproteína de baja densidad [colesterol LDL] en 183 mg/dl y triglicéridos en 132 mg/dl. Las serologías de hepatitis B y C y virus de la inmunodeficiencia humana fueron negativas.

Al detectarse estos hallazgos se contactó con la Unidad de Gastroenterología Pediátrica del HUMIC para la valoración del paciente. En dicha consulta se confirmaron los resultados iniciales, persistiendo la hipertransaminasemia (ALT: 278 U/l, AST: 150 U/l) y la colestasis (GGT: 766 U/l, fosfatasas alcalinas: 1288 U/l, colesterol total: 282 mg/dl, con cifras normales de bilirrubina), colesterol HDL en 76 mg/dl y colesterol LDL en 184 mg/dl. Además, se detectó una IgG elevada (1151 mg/dl) y en la ecografía abdominal se observó hepatomegalia con alteración difusa y heterogénea de la ecogenicidad.

En la coagulación se apreció un alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), por lo que se inició un estudio hematológico que concluyó: "alargamiento del TTPA provocado por la presencia de un anticoagulante lúpico sin déficits factoriales. Esta patología, a pesar de las alteraciones analíticas, no implica tendencia hemorrágica y suele tener carácter transitorio".

El paciente fue valorado por el cardiólogo donde le diagnosticaron una comunicación interauricular tipo *ostium secundum* y una estenosis de la rama pulmonar izquierda.

Al informar al padre en la consulta de AP de la valoración del cardiólogo y sus hallazgos, se contactó con la consulta de Gastroenterología para informarles del dato por la posibilidad de que el paciente presentara un síndrome de Alagille. Se realizó biopsia hepática ante esta sospecha. En la misma se apreció parénquima hepático con ausencia de vías biliares intrahepáticas, compatible con síndrome de Alagille.

El estudio se completó practicando una radiografía de columna, que fue informada como normal, sin la presencia de vértebras en alas de mariposa, valoración por Oftalmología, donde detectaron la presencia de embriotoxon posterior bilateral, y un estudio genético en el que se apreció delección en heterocigosis de todo el gen *JAG1*, con lo que se confirmó el diagnóstico de síndrome de Alagille.

En la Unidad de Nefrología no constataron alteraciones renales y fue dado de alta al no poseer el gen *NOCHT*.

Tras los resultados de la biopsia se inició tratamiento con ácido ursodesoxicólico (15 mg/kg/día), vitaminas A, D, K y E y dieta enriquecida en triglicéridos de cadena media.

A los 13 meses de vida se derivó al Servicio de Rehabilitación por marcha torpe de puntillas y plagiocefalia, donde recibió sesiones con fisioterapia y tratamiento con férulas por el acortamiento del tendón de Aquiles.

En la actualidad el paciente tiene cuatro años y ha evolucionado favorablemente, salvo por episodios de prurito. Se le ha mantenido durante todo

este tiempo el tratamiento con ácido ursodesoxicólico, las vitaminas A, D, K y E y el tratamiento dietético, presentando una mejoría de los valores analíticos, con cifras en el último control de GPT (ALT) de 73,0 U/l, GOT (AST) de 72,9 U/l, GGT de 308,0 U/l, fosfatasa alcalina de 537,0 U/l, colesterol total de 252 mg/dl, triglicéridos de 65,9 mg/dl y bilirrubina total de 0,21 mg/dl. Desde el punto de vista cardiológico no lleva tratamiento, siendo controlado en la Unidad de Cardiología por estenosis leve-moderada de la rama pulmonar izquierda, vena cava superior izquierda persistente drenando a seno coronario y foramen oval cerrado, comprobados a través de tomografía computarizada cardiaca.

DISCUSIÓN

El síndrome de Alagille se define como una hipoplasia de vías biliares que se asocia a otras malformaciones.

Para establecer el diagnóstico existen criterios mayores y menores⁸. Los criterios mayores son los siguientes:

1. Colestasis crónica asociada a paucidad ductal o ausencia de ductus biliares intrahepáticos en la biopsia hepática.
2. Facies peculiar (hipertelorismo, frente amplia, mentón prominente, ojos hundidos, nariz bulbosa en silla o recta).
3. Anomalías vertebrales (vertebras en alas de mariposa).
4. Embriotoxon posterior.
5. Cardiopatía congénita, especialmente estenosis pulmonar periférica.

Entre los criterios menores se encuentran: xantomas, retraso del crecimiento, infecciones pulmonares recurrentes, insuficiencia pancreática, hipotiroidismo, anomalías vasculares, anormalidades en la voz, alteraciones neurológicas, hipogonadismo y pubertad retrasada, retraso mental y alteraciones renales.

Se consideran dos formas para el síndrome de Alagille: la completa, si presenta los cinco criterios mayores, y la incompleta, con al menos tres criterios mayores (siendo uno de ellos la colestasis). El diagnóstico definitivo se establece por la biopsia hepática y el estudio genético. Nuestro paciente presentaba una forma incompleta de síndrome de Alagille al presentar cuatro criterios mayores: colestasis con paucidad de las vías biliares intrahepáticas, facies típica, embriotoxon posterior y estenosis pulmonar periférica, confirmándose con la presencia de delección en heterocigosis de todo el gen *JAG1*.

El tratamiento se basa en el de la colestasis, con el uso de citoprotectores como el ácido ursodesoxicólico. También se pueden usar otros coleréticos como colestiramina, fenobarbital y rifampicina en ciclos cortos. Se debe incluir soporte nutricional con dietas enriquecidas en triglicéridos de cadena media y vitaminas liposolubles (A, D, E y K)⁸. El trasplante hepático está indicado en pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática o con prurito incoercible⁸⁻¹¹. En cuanto a la afectación cardiaca, se han empleado con éxito técnicas invasivas no quirúrgicas y en algunos casos se ha precisado del uso de técnicas quirúrgicas estándar, ya que el tratamiento de una cardiopatía congénita cianótica puede mejorar la función hepática y reducir la colestasis.

La mortalidad es de un 10-20% y los factores con los que se relaciona son: la afectación hepática y/o el trasplante hepático en el 25% de los casos, cardiopatía congénita en el 15% y hemorragia cerebral en el 25%¹².

El manejo del síndrome de Alagille debe ser multidisciplinar, dirigido por el gastroenterólogo pediátrico⁸. Creemos que es importante que el pediatra de Atención Primaria conozca este síndrome ya que tendrá como papel el de ordenador de recursos. Además, al ser conocedor de las valoraciones de los diferentes especialistas, puede ser el primero que sospeche el diagnóstico e informar a otros especialistas de dicha posibilidad, como ocurrió en este caso.

Un adecuado manejo de estos pacientes mejorará su pronóstico y su calidad de vida.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ciocca M, Álvarez F. Síndrome de Alagille. *Arch Agent Pediatr.* 2012;110:509-15.
2. Mata D, Iglesias C, Herrero B, Rodríguez C, Lapeña S. Síndrome de Alagille y trasplante hepático. *Bol Pediatr.* 2008;48:276-8.
3. Jiménez JR, Castellanos K, Huerta R, Justiniani NE, Yáñez MP, Sierra A. Un caso del síndrome de Alagille. *Rev Mex Pediatr.* 2007;74:152-7.
4. Watson GH, Miller V. Arterio-hepatic dysplasia. Familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease. *Arch Dis Child.* 1973;48:459-66.
5. Alagille D, Odièvre M, Gautier M, Dommergues JP. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr.* 1975;86:63-71.
6. Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Odièvre M, Dommergues JP. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr.* 1987; 110:195-200.

ABREVIATURAS

ALT: alanina aminotransferasa • **AP:** Atención Primaria
• **AST:** aspartato aminotransferasa • **colesterol HDL:** lipoproteína de alta densidad • **colesterol LDL:** lipoproteína de baja densidad • **GGT:** gamma glutamil transpeptidasa
• **HUMIC:** Hospital Universitario Materno-Infantil de Las Palmas • **TTPA:** tiempo de tromboplastina parcial activado.

7. Crosnier C, Lykavieris P, Meunier-Rotival M, Hadchouel M. Alagille syndrome: the widening spectrum of arteriohepatic dysplasia. *Clin Liver Dis.* 2000;4:765-78.
8. Ruiz MA, Michel F, Cervantes R, Zarate F, Mata N, Montijo E, *et al.* Síndrome de Alagille: informe de 12 casos en el Instituto Nacional de Pediatría. *Rev Enfer Infec Pediatr.* 2007;81:13-7.
9. Alagille D. Management of paucity of interlobular bile ducts. *J Hepatol.* 1985;1:561-5.
10. Reichen J. Pharmacologic treatment of cholestasis. *Semin Liver Dis.* 1993;13:302-15.
11. Cardona J, Houssin D, Gauthier F, Devictor D, Losay J, Hadchouel M, *et al.* Liver transplantation in children with Alagille syndrome - a study of twelve cases. *Transplantation.* 1995;60:339-42.
12. Cosme A, Cobo AM, Meunier-Rotival M, Hadchouel, Jara P, Ojeda. E, *et al.* Características clínicas y moleculares de una familia con síndrome de Alagille. *Med Clin (Barc).* 2008;130:17-9.