

## Síndrome de Alagille: una causa de colestasis del lactante a tener en cuenta

*Alagille syndrome: cause of the child's cholestasis to have in account*

**Bárbara Maitee Carmenates-Álvarez**<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7727-6158>

**Ana Dianelis Reyes-Escobar**<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1724-535x>

**Yamilka Joamis Peña-Borroto**<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8499-5436>

**Yosvany Rojas-Peláez**<sup>3\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2378-6811>

<sup>1</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Hospital Pediátrico Universitario Eduardo Agramonte Piña. Departamento de Gastroenterología. Camagüey, Cuba.

<sup>2</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Hospital Pediátrico Provincial Eduardo Agramonte Piña. Servicio de Imagenología. Camagüey, Cuba.

<sup>3</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Policlínico Docente José Martí Pérez. Departamento de Gastroenterología. Camagüey, Cuba.

\*Autor para la correspondencia (email): [yrojas.cmw@infomed.sld.cu](mailto:yrojas.cmw@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Fundamento:** el síndrome de Alagille, también conocido como displasia arteriohepática, es una enfermedad poco frecuente en lactantes. Es una enfermedad hereditaria, de transmisión autosómica dominante con penetración incompleta. Clínicamente se determina por cinco características principales: colestasis, estenosis pulmonar congénita, vértebras en forma de mariposa, alteraciones oculares y unas facciones singulares.

**Objetivo:** presentar el caso de un lactante con síndrome de Alagille como causa de colestasis crónica.

**Presentación del caso:** paciente de raza blanca, femenina de dos meses de edad, procedente de la provincia Camagüey, que ingresó en Hospital Pediátrico Eduardo Agramonte Piña en octubre 2018, con antecedentes de bajo peso al nacer, que presentó íctero, coluria, acolia, fenotipo peculiar (cara triangular, hipertelorismo, frente ancha, ojos profundos, mentón puntiagudo) y ganancia insuficiente de peso. Por esta sintomatología es atendida por la especialidad de Gastroenterología.

**Conclusiones:** se debe sospechar el síndrome de Alagille en lactantes con síntomas y signos de colestasis crónica. Su seguimiento es ambulatorio, en consulta de hepatopatía crónica.

## ABSTRACT

**Background:** Alagille syndrome, also known as arterio-hepatic dysplasia, is a rare disease in infants. It is a hereditary disease, of autosomal dominant transmission with incomplete penetration. Clinically, it is determined by five main characteristics: cholestasis, congenital pulmonary stenosis, butterfly-shaped vertebrae, ocular alterations, and unique features.

**Objective:** to present a case of an infant with Alagille syndrome as cause of chronic cholestasis.

**Case report:** a two month old female white patient from the Camagüey province, who was admitted to the Eduardo Agramonte Piña Pediatric Hospital in October 2018, with a history of low birth weight, who presented with icterus, coluria, acholia, peculiar phenotype (triangular face, hypertelorism, wide forehead, deep eyes, pointed chin) and insufficient weight gain. For these symptoms she is attended by the specialty of Gastroenterology.

**Conclusions:** the Alagille syndrome must be suspected in infants with symptoms and signs of chronic cholestasis. Their follow-up is ambulatory, in chronic hepatopathy's consultation.

**DeCS:** ALAGILLE SYNDROME; COLESTASIS; INFANT; CASE REPORTS; LIVER DISEASES.

---

Recibido: 03/06/2020

Aprobado: 27/10/2020

Ronda: 2

---

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Alagille (SALG), también conocido como displasia arteriohepática, es una enfermedad poco frecuente que afecta alrededor de uno de cada 100 000 recién nacidos vivos. Es una enfermedad hereditaria, de transmisión autosómica dominante con penetración incompleta, secundaria a mutaciones en el brazo corto del cromosoma 20, que inducen una alteración del desarrollo embriológico que afecta a estructuras dependientes del mesodermo. Se caracteriza por una hipoplasia de vías biliares asociada a otras malformaciones, con gran variabilidad fenotípica y en su expresividad, desde formas subclínicas a expresiones cardíacas, hepáticas o renales graves. <sup>(1)</sup>

Por la clínica el SALG se determina por cinco características principales: colestasis (debido a la escasez de vías biliares intrahepáticas, que suele presentarse en el periodo neonatal o de lactante), estenosis pulmonar congénita, vértebras en forma de mariposa, alteraciones oculares y unas facciones singulares. Algunas de estas manifestaciones pueden no evidenciarse hasta después de algunos meses e incluso años. Además, en ocasiones se añaden otros síntomas. En el caso de que no se desarrolle una colestasis o algunas de las manifestaciones características, se considera que se trata de un SALG incompleto.

También se describen alteraciones renales en el 40 % de los pacientes, malformaciones vasculares sistémicas, baja talla, retardo del desarrollo, pliegues de flexión digital supernumerarios, retraso motor y voz aguda. La mayoría de los pacientes con SALG muestran signos y síntomas de

enfermedades hepáticas al momento de nacer o poco después. Algunos infantes nacen con poco peso y otros tienen problemas con el crecimiento y para subir de peso. <sup>(2)</sup>

El compromiso cardiovascular está presente en más del 90 % de los pacientes con este síndrome, es la estenosis pulmonar periférica la malformación más frecuente, que afecta al menos a dos tercios de los pacientes. En número menor de casos se presenta la tetralogía de Fallot, defectos del septum interventricular e interauricular. La estenosis aórtica es menos habitual en este síndrome, donde existen reportes anecdóticos en la literatura. <sup>(3)</sup>

La prevalencia de este síndrome es de uno por cada 70 000 niños nacidos vivos en España, en Estados Unidos, uno por cada 100 000 niños nacidos. <sup>(4)</sup> En Cuba las tasas se infieren de forma indirecta por medio de estudios realizados con registros de informes hospitalarios, por lo que se desconoce aún la incidencia y prevalencia en el país.

En edades pediátricas es una enfermedad poco frecuente, pero al enfrentarse a pacientes con síntomas y signos de colestasis crónica asociadas a otras malformaciones congénitas y fenotipo característico; es una de las consideraciones diagnósticas a tener en cuenta.

Por tal motivo se propuso como objetivo presentar el caso de una lactante de dos meses de nacida con síndrome de Alagille.

## PRESENTACIÓN DE CASO

Lactante de dos meses de nacida procedente de la provincia Camagüey, que ingresó en el Hospital Pediátrico Eduardo Agramonte Piña en octubre 2018, con antecedentes de bajo peso al nacer, con coloración amarilla de piel y mucosas, heces con acolia, orinas con coluria, con ganancia insuficiente de peso desde el nacimiento.

Datos positivos al examen físico: paciente delgado, íctero en piel y escleras, panículo adiposo disminuido, peso 2 550 gramos, talla 42 cm; abdomen: hígado aumentado de tamaño, palpable 2 cm debajo del reborde costal derecho, se auscultó soplo sistólico grado II en escala de VI en el segundo espacio intercostal izquierdo en línea paraesternal, compatible con estenosis de la válvula pulmonar.

Los rasgos físicos de su fascie fueron característicos del síndrome (Figura 1).



**Figura 1.** Cara triangular, hipertelorismo, frente ancha, ojos profundos, mentón puntiagudo. (Imagen propia de los autores).

Estudios analíticos:

Hemoglobina (Hb): 109g/l.

Eritrosedimentación: 12mm/h.

Alanino aminotransferasa (ALT): 180U/L.

Aspartato aminotransferasa (AST): 290U/L.

Bilirrubina total: 220mmol/L

Bilirrubina directa: 162mmol/L

Bilirrubina indirecta: 58mmol/L

Gammaglutamil transpeptidasa (GGT): 450U/L.

Fosfatasa alcalina (FA): 1780U/L.

Proteínas totales: 70g/L.

Albúmina: 46g/L.

Globulinas: 24g/L.

Tiempo de protrombina: control: 13 segundos, paciente: 15segundos

Colesterol: 4.5mmol/L.

Triglicéridos: 2mmol/L.

Lámina periférica: hipocromía xx, microcitosis, leucocitos normales, plaquetas normales.

Proteína C reactiva (PrCR): negativa.

Estudios serológicos para virus no hepatotropos: negativo.

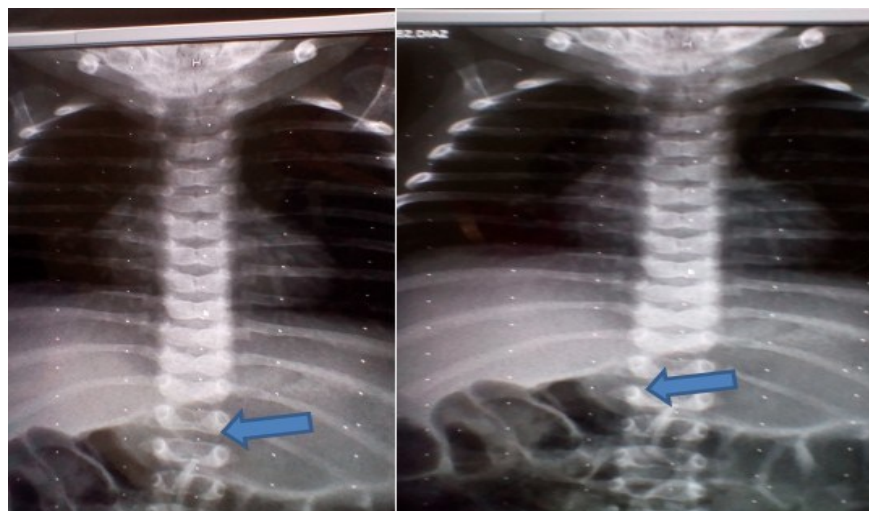
Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (AgSHB): no reactivo.

Anticuerpo contra virus de la hepatitis C (AntiVHC): no reactivo.

USD abdominal: hígado aumentado de tamaño no homogéneo que rebasa 2 cm el reborde costal, riñones de tamaño normal, con aumento de la ecogenicidad del parénquima, pirámides prominentes sin pielocaliectasia. Resto normal.

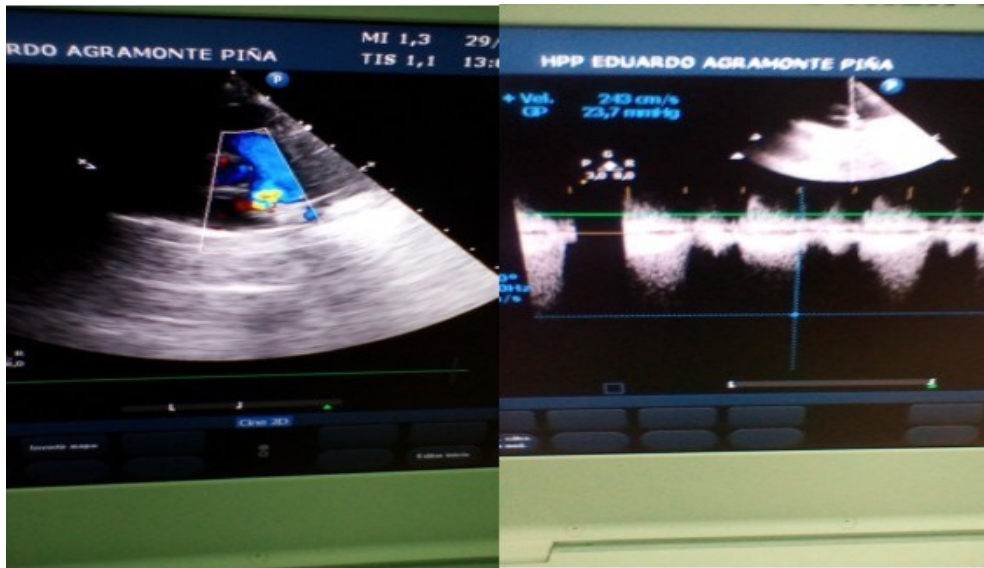
Radiografía de cráneo: normal.

Radiografía de columna dorsal (Figura 2).



**Figura 2.** Defecto de fusión vertebral de la línea media desde D1 hasta D10, (vértebras en forma de mariposa), arcos costales normales. (Imagen propia de los autores).

Ecocardiograma (Figura 3).



**Figura 3.** Ecocardiograma. *Situs solitus*, levocardia, levoapex. Concordancia AV y VA. Drenajes venosos normales. Función S/D normales. Flujiometría Doppler turbulencia sistólica por color en rama derecha de la arteria pulmonar con gradiente de 23.7mmHg, no HVD. (Imagen propia de los autores).

Gasometría arterial PH 7.26.

Exceso de bases (EB): -4.2mmol/L.

Bicarbonato ( $\text{HCO}_3$ ): 12.1mmol/L.

El examen oftalmológico no demostró embriotoxon posterior.

Se planteó el diagnóstico de SALG y se comenzó tratamiento permanente con ácido ursodesoxicólico y vitaminas K, A, D y E, para la colestasis crónica. Se solicitó en varias ocasiones gasometrías arteriales y se observaron cifras de bicarbonato bajo, se indicó tratamiento con bicarbonato oral, para la acidosis tubular renal.

Su seguimiento después del egreso continúa en consulta externa de Gastroenterología, Cardiología y Nefrología. En estos momentos la paciente tiene dos años de vida, una evolución estable de su enfermedad, se mantiene en seguimiento por consulta externa con el objetivo de detectar alteraciones de manera temprana.

## DISCUSIÓN

El síndrome de Alagille, conocido también como síndrome de Alagille-Watson y displasia arterio hepática se caracteriza por una colestasis crónica producida por una hipoplasia de las vías biliares intrahepáticas. Se asocia a malformaciones congénitas cardíacas, renales y esqueléticas en pacientes con un fenotipo peculiar. Estas características constituyen los cinco criterios clásicos de diagnóstico. La biopsia hepática ya no es imprescindible para el diagnóstico, siempre y cuando exista ictericia colestásica. Los primeros casos fueron descritos en 1973 por Watson y Millar, citados por Ortiz-C

LM et al. <sup>(5)</sup> que observaron la relación existente entre la enfermedad hepática neonatal y la estenosis pulmonar. En 1975 Daniel Alagille, describió el síndrome al identificar las alteraciones de los conductos hepáticos como causa de este padecimiento y describió los rasgos faciales característicos. El caso es una presentación pediátrica de colestasis crónica que apareció en los primeros días de nacido y se postergó en el tiempo, se realizaron los estudios pertinentes para definir su causa, que al coincidir con Román Castellini EV et al. <sup>(4)</sup> se combinaron los datos clínicos, de laboratorio y técnicas de imágenes.

Al representar las manifestaciones hepáticas Silveiro García CE, <sup>(6)</sup> abordó que las manifestaciones varían desde colestasis ligera a severa, aunque la hepatitis está presente en muchos lactantes es menos importante que la colestasis. La hepatomegalia está presente en 93 % a 100 % de los lactantes afectados y la esplenomegalia en 70 % de los pacientes. El íctero está presente en la mayoría de los pacientes sintomáticos y se presenta como una hiperbilirrubinemia conjugada en la etapa neonatal y persiste en la mitad de los pacientes en la etapa de lactante, que justifica el prurito. El fallo de la síntesis hepática es poco frecuente en el primer año de vida, en la paciente se evidenció la colestasis y la hepatomegalia, no así la esplenomegalia.

Según Sifontes Giraldo WA et al. <sup>(7)</sup> plantearon que la vértebra en mariposa (también conocida como hendidura sagital vertebral, raquisquis anterior, somatosquisis o espina bífida anterior) es una malformación congénita rara producida por el fallo de la fusión de los núcleos de condricación laterales de la vértebra en desarrollo, secundario a regresión embriológica incompleta de la notocorda que origina un surco sagital en forma de embudo dentro del cuerpo vertebral, a través del cual se conectan los discos vertebrales adyacentes. Este defecto ocurre entre la tercera y sexta semana de gestación. En la radiografía antero posterior se detecta con facilidad debido a que la vértebra se divide en dos hemivértebras (por lo habitual simétricas, pero pueden ser de tamaño distinto que condicionan escoliosis), que lucen como las alas de una mariposa, en el paciente se evidenció lo antes expuesto en la columna dorsal y primeras lumbares.

Al revisar la literatura Di Pinto D et al. <sup>(8)</sup> describieron que la presencia de compromiso renal es variable (19-74 %); la manifestación que predomina es la displasia renal (con o sin quistes). Además, puede observarse acidosis tubular renal distal (ATRD), quistes renales, obstrucción de la vía urinaria, agenesia renal, nefritis tubulointersticial y reflujo vesicoureteral. También han sido descritos cambios glomerulares, como la mesangioliipidosis y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, la paciente referida presentó signos ecográficos de displasia renal por el aumento de la ecogenicidad del parénquima y pirámides prominentes de ambos riñones y evidencia humoral de acidosis tubular renal. Las manifestaciones clínicas de todas las afecciones hepáticas son por lo general cutáneas, refieren Morales Martínez A et al. <sup>(9)</sup> en su artículo. La obstrucción o pseudobstrucción prolongada de las vías biliares determina la acumulación de colesterol en el suero. Se trata de colesterol no esterificado en su mayor parte, que estimula la formación de una lipoproteína anormal o lipoproteína X. La hipercolesterolemia prolongada conduce a la formación de xantomas planos, xantelasmas y xantomas tuberosos, que pudieran confundirse con otras condiciones dermatológicas.

Además de la ictericia fuera del rango fisiológico, la acumulación de bilis condiciona un incremento de pruritógenos en el plasma. Son producidos en el hígado y excretados bajo condiciones fisiológicas, lo que conduce al incremento en los niveles opioides endógenos que por último inducen prurito. Este ha sido mencionado como el más severo de los síntomas en el síndrome, incluso, debido a la molestia e incomodidad que genera para el paciente, llega a ser criterio para trasplante hepático en situaciones específicas, al momento del diagnóstico solo la paciente mostraba ictericia.

Bravo AI et al. <sup>(3)</sup> describen en su artículo que todos los pacientes con síndrome de Alagille deben tener una evaluación cardíaca que incluya un ecocardiograma transtorácico por la alta incidencia de estenosis pulmonar periférica y otras anomalías cardíacas. Algunas de las anomalías cardíacas de este síndrome son letales. En la paciente estudiada a pesar de la existencia de una estenosis ligera de la rama derecha de la arteria pulmonar comprobada por el aumento del gradiente de presión y la turbulencia observada por color, no hubo repercusión hemodinámica que obligara a intervenir.

En un artículo de Muñoz Bartolo G et al. <sup>(10)</sup> plantean que el análisis secuencial del ácido desoxirribonucleico (DNA) del gen JAG1 puede encontrar mutaciones hasta en un 95 % de los individuos con criterios clínicos. Por otra parte, con técnicas de citogenética molecular, como la hibridación *in situ* con fluorescencia, pueden ser detectados los enfermos (7 %) con deleciones completas de dicho gen. El estudio genético con identificación del defecto es importante para el diagnóstico de pacientes, o de sus familiares, que no cumplan todos los criterios clínicos necesarios, pues la detección de la mutación causante asociada a solo uno o dos criterios clínicos, se considera suficiente para el diagnóstico. En el medio estudiado se cuenta con recursos limitados para la realización del mismo, los cuales resultan costosos y poco asequibles.

Según Román Castellini EV et al. <sup>(4)</sup> el pronóstico a largo plazo depende de la severidad del daño hepático y las malformaciones asociadas. Entre el 21 % y 31 % de los pacientes requieren trasplante hepático por el desarrollo de cirrosis con insuficiencia hepática, hipertensión portal, prurito incoercible, mientras un 15 % puede desarrollar complicaciones como hepatocarcinoma, insuficiencia hepática, insuficiencia pancreática exocrina, fibrosis hepática con hipertensión portal. La mortalidad es alrededor del 10 %, debido a fallo cardíaco, fallo hepático severo.

Al representar el tratamiento De la Vega A et al. <sup>(11)</sup> plantean que no tiene tratamiento específico, que el manejo médico se basa en el adecuado soporte nutricional y en el tratamiento común del síndrome colestásico. En aquellos niños con colestasis precoz, predomina una evolución marcada por la mala calidad de vida (prurito muy intenso y difícil de controlar, mala situación nutricional) y hasta un 50 % desarrollan una colestasis grave con cirrosis biliar o fibrosis portal severa, que precisará de un trasplante hepático antes de la edad adulta.

El tratamiento está encaminado a mejorar el funcionamiento hepático y renal, manejo de la colestasis, uso de citoprotectores como el ácido ursodesoxicólico así lo refieren D'Amato GM et al. <sup>(12)</sup> en su artículo, acerca de los medicamentos que favorecen el flujo biliar como el ácido ursodesoxicólico: 10-20 mg/kg/día oral, repartido en tres dosis lo que constituye el fármaco de elección. Tiene efecto cito-protector y estabilizador de la membrana del hepatocito, al aumentar los ácidos biliares

hidrofílicos que desplazan a los hidrofóbicos que son hepatotóxicos, disminuyen las cifras de aminotransferasa y los niveles de colesterol, mejoran el prurito; soporte nutricional que proporcione un adecuado aporte de energía y suplementación de vitaminas liposolubles (A, D, E, K). La paciente fue tratada en correspondencia con lo antes expuesto.

## CONCLUSIONES

Se debe sospechar el síndrome de Alagille en lactantes con síntomas y signos de colestasis crónica. Su seguimiento es ambulatorio, en consulta de hepatopatía crónica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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 [Internet]. Jul-Sep 2017 [citado 12 Ene 2019];19(75):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/pap/v19n75/1139-7632-pap-20-75-00267.pdf>
2. Zafra Anta MA, Salvo Amores A, Medino Muñoz, Seoane Sanz A. Epónimos en Pediatría (16). ¿Quién fue Daniel Alagille? Canar Pediatr [Internet]. Ene-Abr 2017 [citado 12 Ene 2019];41(1): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://scptfe.com/wp-content/uploads/2020/03/Canarias-Pedia%CC%81trica-41-01.pdf>
3. Bravo AI, Astudillo C. Estenosis aórtica severa en paciente con Síndrome de Alagille. Rev Chil Cardiol [Internet]. 2015 [citado 12 Ene 2019];34:[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchcardiol/v34n3/art08.pdf>
4. Román Castellini EV, Umpiérrez García I, Ponce Rodríguez FM, López Zayas MA. Evolución de paciente pediátrico con Síndrome Alagille. Reporte de caso. Rev Med Electrón [Internet]. Mar-Abr 2012 [citado 12 Ene 2019];34(2). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202012/vol2%202012/tema12.htm>
5. Ortiz-C LM, Samudio-S GC. Síndrome de Alagille. Presentación de un caso. Pediatr (Asunción) [Internet]. Abr 2014 [citado 12 Ene 2019];41(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/ped/v41n1/v41n1a07.pdf>
6. Silverio García CE. Colestasis Neonatal y del Lactante. En: Paniagua Estévez ME, Piñol Jiménez FN, editores. Gastroenterología y hepatología clínica. La Habana: ECIMED; 2016. p. 2451-2467.
7. Sifuentes Giraldo WA, Gallego Rivera JI, Vázquez Díaz M. Vértebra en mariposa. Reumatol Clín [Internet]. 2015 [citado 12 Ene 2019];11(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/es-vertebra-mariposa-articulo-S1699258X14000072>  
DOI: 10.1016/j.reuma.2014.01.001
8. Di Pinto D, Adragna M. Anomalías renales en niños con síndrome de Alagille. Arch argent pediatr [Internet]. 2018 [citado 12 Ene 2019];116(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2018/v116n2a20e.pdf>



9. Morales Martínez A, Mena Cedillos CA, Nieto Zermeño J, Morán Barroso V, Villalpando Carrión S, Ramírez Dovala S. Manifestaciones dermatológicas del síndrome de Alagille. Bol Med Hosp Infant Mex [Internet]. Mar-Abr 2012 [citado 12 Ene 2019];69(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en: [http://himfg.com.mx/descargas/documentos/BMHIM\\_2012/BMHIM\\_vol\\_69\\_Espanol/BMHIM\\_69-2-feb-mzo\\_2012\\_espanol.pdf](http://himfg.com.mx/descargas/documentos/BMHIM_2012/BMHIM_vol_69_Espanol/BMHIM_69-2-feb-mzo_2012_espanol.pdf)
10. Muñoz Bartolo G, Frauca Remacha E. Colestasis del recién nacido y del lactante. En: Argüelles F, García MD, Pavón P, Román E, Silva G, Sojo A, editores. Tratado de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica de la SEGHNP. Madrid: Océano Ergon; 2010. p. 427-444.
11. De la Vega A, Frauca Remacha E. Síndrome colestásico. Actitud diagnóstico terapéutica. Pediatr Integral [Internet]. 2015 [citado 12 Ene 2019];XIX(3):[aprox. 13 p.]. Disponible en: [https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2015/xix03/02/n3-168-179\\_Angela%20Vega.pdf](https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2015/xix03/02/n3-168-179_Angela%20Vega.pdf)
12. D'Amato M, Ruiz P, Aguirre K, Gómez Rojas S. Colestasis en pediatría. Rev Col Gastroenterol [Internet]. 2016 [citado 12 Ene 2019];31(4):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v31n4/v31n4a11.pdf>

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

- Bárbara Maitee Carmenates-Álvarez (Conceptualización. Investigación. Visualización. Redacción-revisión y edición).
- Ana Danelis Reyes-Escobar (Conceptualización. Investigación. Visualización. Redacción-revisión y edición).
- Yamilka Joamis Peña-Borroto (Investigación. Visualización. Redacción-borrador original).
- Yosvany Rojas-Peláez (Investigación. Visualización. Redacción-borrador original).