

## Síndrome de Alagille

### Alagille syndrome

**MSc. Dr. Yuri Betancourt Guerra, MSc. Dra. Rosa María Espino Delgado, Dra. Yanet Reyes Mejías, Lic. Marien Villafañá Carmenate**

Policlínico "Ernesto Che Guevara". Camagüey, Cuba.

---

#### RESUMEN

El síndrome de Alagille es un trastorno genético cuya manifestación fundamental es una colestasis crónica producida por una hipoplasia de las vías biliares intrahepáticas, y se asocia a malformaciones congénitas cardíacas, renales y esqueléticas en pacientes con un fenotipo peculiar. Tiene una frecuencia de aparición de 1 por cada 100 000 nacidos vivos. La lesión histológica está dada por una reducción en la relación entre el número de conductos biliares y el de los espacios porta. Tiene una mortalidad global de un 20 %, y los pacientes pueden llegar a necesitar trasplante hepático para su supervivencia. Se describe un paciente de 6 años de edad, femenina, que ingresa a los 23 días de nacida en el Hospital Pediátrico "Dr. Eduardo Agramonte Piña" por bronconeumonía, pero durante su estancia en el hospital se detecta síndrome colestásico dado por ictero y acolia, además de estenosis pulmonar y facies característica. Se realiza biopsia hepática compatible con síndrome de Alagille. El caso fue evaluado y se diagnostica la enfermedad por la presencia de criterios diagnósticos. Evoluciona de forma estable, con seguimiento por consulta externa hasta los 6 años, cuando ingresa en el Hospital Pediátrico "William Soler" para trasplante hepático.

**Palabras clave:** síndrome de Alagille, colestasis, hipoplasia biliar.

---

#### ABSTRACT

Alagille syndrome is a genetic disorder and its main manifestation is chronic cholestasis caused by intrahepatic bile duct hypoplasia. It is associated with cardiac, renal and skeletal congenital malformations with peculiar phenotypes. It can occur in

one per 100 000 livebirths. The histological lesions are caused by a reduction of the ratio of the number of bile ducts and the number of porta spaces. The global mortality rate of the disease is 20 % and the patients may need some hepatic transplantation for survival. Here is the case of a 6 years-old girl who was admitted to "Dr Eduardo Agramonte Piña" hospital when she was 23-days-old because she had bronchopneumonia, but during her stay at hospital, she was detected a cholestatic syndrome with jaundice and acholia in addition to pulmonary stenosis and characteristic facies. A hepatic biopsy was performed. On the basis of some diagnostic criteria, the case was evaluated and diagnosed with this disease. Her progression was stable and she was followed-up until she was 6 years of age when she finally was admitted to "William Soler" hospital for liver transplantation.

**Key words:** Alagille syndrome, cholestasis, biliary hypoplasia.

---

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Alagille es una colestasis crónica producida por una hipoplasia de las vías biliares intrahepáticas, y se asocia a malformaciones congénitas cardíacas, renales y esqueléticas en pacientes con un fenotipo peculiar. Está considerada una enfermedad genética, con una transmisión autosómica dominante en la que está implicado el cromosoma 20p12.<sup>1</sup>

Los primeros casos fueron descritos en 1973 por *Watson y Millar*,<sup>2</sup> que hicieron notar la relación existente entre la enfermedad hepática neonatal y la estenosis pulmonar, en un grupo de pacientes a los cuales se enfrentaban. Sin embargo, fue *Daniel Alagille*,<sup>1,3</sup> en 1975, quien describió el síndrome como tal. Él logró identificar las alteraciones de los conductos hepáticos como causa de este padecimiento. Hizo notar que estos niños presentaban rasgos faciales característicos, dados por cara triangular, frente prominente, hipertelorismo, ojos profundos, nariz caída y mentón puntiagudo.

El síndrome se asocia a malformaciones cardíacas, de las cuales las más frecuentes son la estenosis pulmonar y la tetralogía de Fallot. Presenta alteraciones renales, dentro de las que se encuentran, la acidosis tubular renal, los quistes renales, la proteinuria y la mesangioliipidosis. La afectación esquelética está dada por defectos de fusión a nivel de los arcos vertebrales, y son frecuentes las hemivértebrales (vértebras en alas de mariposa). Puede aparecer como manifestación ocular el embriotaxon posterior.<sup>3</sup>

Esta enfermedad tiene una frecuencia de aparición de 1 por cada 100 000 nacidos vivos. El diagnóstico suele hacerse antes de los 6 meses, y de ellos, el 70 % tienen colestasis y 17 % manifestaciones cardíacas.<sup>4</sup> Desde su primera descripción se han planteado varios criterios para el diagnóstico de este síndrome, pero en todos ellos siguen siendo fundamentales los hallazgos histológicos de la biopsia hepática. Estos están dados por una reducción en la relación entre el número de conductos biliares y el de los espacios porta menor de 0,4 (esta relación en pacientes normales varía de 0,9 a 1,8), pueden aparecer, además, grados variables de fibrosis.<sup>1,4</sup>

La mortalidad se relaciona directamente con la gravedad de la cardiopatía, y es esta la responsable del 15 % de las muertes. Habitualmente la afectación hepática sigue un curso benigno, aunque puede evolucionar a cirrosis en un 12 a 14 %. Esta es la

principal causa de morbilidad, y cuando los valores de bilirrubina son superiores a 5 mg/dL, el pronóstico es desfavorable.<sup>5</sup>

El tratamiento a estos casos es mayoritariamente sintomático, y está como última opción el trasplante hepático, que pudiera llegar a ser curativo, con todos los riesgos que este proceder implica.<sup>4,5</sup> El motivo de este reporte es dar a conocer el caso de una escolar con diagnóstico de síndrome de Alagille pendiente de trasplante hepático.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Escolar de 6 años de edad, de sexo femenino, producto de un parto distócico por cesárea iterada a las 38,6 semanas de gestación (por método de Capurro), peso al nacer de 3 300 g, Apgar 9/9. A los 23 días de nacida es remitida de su área de salud por síntomas respiratorios y fiebre. Se recibe en el Servicio de Neonatología del Hospital Pediátrico de Camagüey, donde se le diagnostica bronconeumonía derecha y se inicia tratamiento con penicilina cristalina y gentamicina.

Durante su ingreso llama la atención la presencia de íctero prolongado de 26 días, además de detectarse la acolia como signo clínico y coluria referida por la madre. Otro dato al examen físico fue la aparición de soplo sistólico grado I-II en foco pulmonar.

Al 5to. día de ingreso comienza mejoría evidente del cuadro respiratorio, además de rayos x (Rx) de tórax negativo. Se pide valoración del soplo al servicio de Cardiología, donde se realiza ecocardiograma que arroja como resultado estenosis pulmonar leve, hasta ese momento sin repercusión hemodinámica. Se decide mantener ingreso para estudio del íctero. Se realiza un examen clínico completo y se constata frente prominente, puente nasal deprimido, discreto hipertelorismo y maxilar inferior pequeño (Fig.). Presenta, además, hepatomegalia discreta, hernia umbilical y soplo sistólico en foco pulmonar ya descrito.

El estudio humoral muestra los resultados siguientes: bilirrubina total 11,48 mg/dL, bilirrubina directa de 7,92 mg/dL, fosfatasa alcalina 1 560 u/L, transaminasa glutámico pirúvica 41 u/L, transaminasa glutámico oxalacética 93 u/L, colesterol 6,2 mmol/L, triglicéridos 2,5 mmol/L, creatinina 37 mmol/L, hemoglobina 104 g/L, lámina periférica con hematíes normocíticos, normocrómicos, plaquetas y leucocitos de forma y tamaño normales. El grupo sanguíneo es A positivo, sin incompatibilidad materno fetal. En el ultrasonido hepático se informa hígado homogéneo que rebasa 2 cm, y el reborde costal con vesícula biliar hipoplásica.

Con estos datos se remite al Hospital Pediátrico "William Soler" de La Habana, y se coordina con el Servicio de Cirugía la realización de laparoscopia exploradora que toma muestra para biopsia hepática. Esta informa hipoplasia de los conductos biliares compatible con síndrome de Alagille.

Otros estudios que completaron el diagnóstico fueron: fondo de ojo (donde apareció embriotoxon posterior) y Rx de región lumbosacra (que detecta espina bífida a nivel de vértebra lumbar número 3 [L3]).



**Fig.** Facies característica: frente abombada, ojos hundidos, nariz de base ancha y mentón pequeño (imagen reproducida con autorización de los padres).

Después de estabilizada la paciente egresa a los 58 días, con el diagnóstico de síndrome de Alagille para su seguimiento por consulta externa. Actualmente los síntomas y signos fundamentales han estado relacionados con el fallo lento y progresivo de la función hepática, y actualmente presenta icteromelánico intenso, prurito marcado que deja como secuela lesiones de rascado que se infectan frecuentemente, astenia, anorexia y afectación nutricional, que ha llevado a desnutrición proteico energética crónica con afectación de la talla. Ha presentado múltiples ingresos hospitalarios, en la mayoría de los casos, por infecciones respiratorias. Se ha mantenido con evolución estable de su cardiopatía sin necesidad de medicación por esta causa. Está pendiente estudio genético. Se mantiene, hasta el momento de este reporte, en espera de transplante hepático en el Hospital "William Soler" de La Habana.

## DISCUSIÓN

El síndrome de Alagille es una enfermedad genética que se trasmite con herencia autosómica dominante, y produce anomalías de gravedad variable en diferentes órganos y sistemas. Se incluye en el grupo de las colestasis de la infancia y la adolescencia. Es ocasionado por una alteración en el cromosoma 20, en el que se afecta un único gen (Jagged 1), que es el responsable de la variabilidad de los hallazgos fenotípicos.<sup>6</sup>

Tal como se describe en la literatura revisada, en nuestro paciente las primeras manifestaciones clínicas aparecieron antes de los 3 meses, con síntomas relacionados

con la colestasis (íctero, acolia y coluria).<sup>4,6</sup> Los criterios diagnósticos propuestos por *Alagille*, aún vigentes en nuestros días, son los siguientes:<sup>1,6</sup>

1. El hallazgo histológico de una notoria disminución de los conductos biliares intrahepáticos.
2. La presencia de 3 de 5 de los datos clínicos siguientes:
  - a. Colestasis.
  - b. Anomalías cardíacas.
  - c. Anomalías esqueléticas (trastornos de fusión vertebral).
  - d. Anomalías oftálmicas (embriotoxon posterior).
  - e. Rasgos faciales característicos.

De hecho, la tríada que generalmente se describe para hacer el diagnóstico, es la de colestasis, estenosis pulmonar y facies peculiar. A estas manifestaciones se han agregado signos secundarios relacionados con la presencia de alteraciones renales, neurovasculares y pancreáticas.<sup>7</sup> En los últimos años se ha modificado el diagnóstico del síndrome, limitándose solo a la presencia de 2 criterios cuando el paciente tiene historia familiar evidente de síndrome de *Alagille*.<sup>7,8</sup>

El paciente de este reporte cumplía los criterios diagnósticos en cuanto a la positividad de la biopsia, y además, 4 de 5 de los datos clínicos requeridos:

1. Presencia de rasgos faciales característicos dados por frente amplia, discreto hipertelorismo, puente nasal acentuado y mentón pequeño. Según la literatura revisada estos rasgos aparecen en aproximadamente el 96 % de los pacientes.<sup>7</sup>
2. Diagnóstico de estenosis pulmonar leve sin repercusión hemodinámica, que se ha mantenido sin necesidad de medicación. Las alteraciones cardíacas en este síndrome se registran en 90 a 97 % de los casos, de ellas la estenosis pulmonar es la más frecuente (67 %), en tanto que la tetralogía de Fallot se encuentra en 7 a 16 %.<sup>7,8</sup>
3. Presencia de colestasis de aparición temprana a los 23 días de nacido. Este dato clínico es uno de los más constantemente descritos, y puede aparecer hasta en un 98 % de los pacientes diagnosticados.<sup>8</sup>
4. Aparición al examen oftalmológico de embriotoxon posterior, que tiene una frecuencia de registro entre 78 y 89 %.<sup>9</sup> También pudieran aparecer como otras malformaciones oftálmicas, la prominencia de la línea de Schwabe, que indica una alteración de la cámara anterior del ojo, afectación del iris por destrucción de la membrana de Descemet y la retinitis pigmentaria.<sup>8,9</sup>

Aunque nuestro paciente no presentó hemivértabras (vértebras en alas de mariposa) como evento descrito para el diagnóstico, sí tenía espina bífida a nivel de L3, hallazgo a tener en cuenta. La bibliografía revisada describe que las manifestaciones óseas pueden estar presentes de un 33 a un 87 %, y son las más frecuentes las vértebras en alas de mariposa y la hipoplasia de los cuerpos vertebrales. Menos frecuentes son

las alteraciones costales, pero en ninguna serie revisada se describe a la espina bífida como evento esquelético relacionado con el síndrome de Alagille.<sup>7</sup>

A pesar de que las malformaciones renales pueden presentarse hasta en un 74 % de los pacientes,<sup>8,9</sup> en este caso el sistema renal estaba íntegro. En cambio, otro hallazgo que se encontró en este caso no relacionado con los criterios diagnósticos, fue la presencia de desnutrición proteico energética severa secundaria a la afectación hepática.

Las alteraciones cromosómicas que causan esta enfermedad ocurren en 88 % de los casos con mutaciones en el gen Jagget 1, mientras que 7 % de los casos presentan deleciones. Las anomalías del gen Jagget provocan alteraciones en la diferenciación celular en diversos sistemas, lo que explica que la colestasis esté asociada a trastornos cardiacos, alteraciones estructurales de las vértebras, y a defectos oculares.<sup>10</sup> En este caso, hasta el momento del presente reporte, no se habían realizado estudios genéticos, por lo que no fue evaluado este aspecto.

La esperanza de vida de los pacientes con síndrome de Alagille depende fundamentalmente de las malformaciones cardiacas y renales asociadas, sumadas al grado de fibrosis hepática que presenten. De forma general la mortalidad en esta enfermedad es de 10 a un 20 %.<sup>9,11</sup> Nuestra paciente tiene 6 años, pero ya en estos momentos está pendiente a transplante hepático por fallo lento y progresivo de la función hepática. Otras indicaciones para el transplante son: la aparición de hipertensión portal, afectación importante de la calidad de vida ocasionada por prurito refractario a manejo médico, así como desnutrición proteico energética severa.<sup>9</sup>

El transplante ortotópico de hígado llega a ser necesario en un 21 % de los pacientes, con una supervivencia al año del 79 % y de 60 % a los 20 años.<sup>11</sup> Se han reportado casos en los cuales este proceder ha sido curativo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang JS, Wang XH, Zhu QR, Wang ZL, Hu XQ, Zheng S. Clinical and pathological characteristics of Alagille syndrome in Chinese children. *World J Pediatr.* 2008;4(4):283-8.
2. Méndez MV, Burastero M, Cuadro MN, Casamayou L, Gutiérrez C, Montano A, et al. Colestasis neonatal: evolución de los pacientes diagnosticados entre 1983 y 2000 en dos servicios gastroenterológicos de referencia de Montevideo. *Arch Pediatr Urug.* 2005;76(3):210-21.
3. Alagille D, Odièvre M, Gautier M, Dommergues JP. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development murmur. *J Pediatr.* 1975;86:63-71.
4. Hondal Álvarez N, Silverio García C, Núñez Quintana A, Ayllón Valdés L. Colestasis del recién nacido y del lactante. *Rev Cubana Pediatr [serie en Internet].* 2010 Sep [citado 3 de octubre de 2011];82(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312010000300006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312010000300006&lng=es)
5. Jara P. Colestasis: enfoque actual. *Rev Gastrohup.* 2010;12(Supl.1):27-31.

6. Benchimol EI, Walsh CM, Ling SC. Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice. Test at two weeks. *Can Fam Physician*. 2009;55(12):1184-92.
7. Hermeziu B, Sanlaville D, Girard M, Léonard C. Heterozygous bile salt export pump deficiency: a possible genetic predisposition to transient neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;42(1):114-6.
8. CioccaM, Álvarez F. Colestasis neonatal transitoria. *Arch argent pediatr*. 2011;109(2):163-6.
9. Arocena E, Machado K, Pírez MC, Montano A. Síndrome de Alagille. A propósito de un caso. *Arch Pediatr Urug*. 2010;81(3):158-62.
10. Jiménez Jiménez JR, Castellanos Reyes K, Huerta Albarrán R, Justiniani Cedeño N, Yáñez López MP, Sierra Tortolero A. Un caso del síndrome de Alagille. *Rev Mex Pediatr*. 2007;74:152-7.
11. Spinner N, Krantz I, Kamath B. Alagille Syndrome [homepage en Internet]. *Gene reviews*; may 19 2000 [citado 3 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests>

Recibido: 3 de julio de 2012.

Aprobado: 23 de agosto de 2012.

*Yuri Betancourt Guerra*. Policlínico "Ernesto Che Guevara". Calle Central # 20, municipio Santa Cruz del Sur. Camagüey, Cuba. Correo electrónico: [yuri1976beta@yahoo.es](mailto:yuri1976beta@yahoo.es)