
Síndrome de Alagille

Presentación de un caso

MARÍA E. SEPÚLVEDA, NORA L. YEPES,
FERNANDO A. GUTIÉRREZ

Se presenta el caso de un paciente con diagnóstico de síndrome de Alagille, quien consultó por colestasis crónica iniciada en el período neonatal y cuyo diagnóstico se estableció a los cinco meses de edad. El paciente tuvo como manifestaciones mayores del síndrome, además de la colestasis, la facies característica, vértebras en mariposa y soplo cardíaco. Como manifestación menor, retardo del crecimiento. El estudio histológico demostró disminución de los conductos biliares interlobulares. El paciente evolucionó con colestasis persistente e hipertensión porta; falleció a la edad de cuatro años por insuficiencia hepática. El estudio postmortem del hígado demostró cirrosis sin cambios neoplásicos.

PALABRAS CLAVE
COLESTASIS

SÍNDROME DE ALAGILLE DISPLASIA ARTERIOHEPÁTICA

El síndrome de Alagille, también denominado escasez sindrómica de conductos biliares, se manifiesta clínicamente por cinco alteraciones mayores, a saber: colestasis crónica, facies característica (cara triangular, hipertelorismo, ojos profundos, mentón puntiagudo, frente prominente, nariz caída),

soplo cardíaco, embriotoxon posterior y anomalías vertebrales, (vértebras en mariposa) (1-3). En el estudio histológico, el hígado se caracteriza por relación entre el número de conductos biliares y el de espacios porta menor de 0,4 (esta relación en pacientes normales varía de 0,9 a 1,8); además, se puede encontrar fibrosis de grado variable (4). El síndrome fue descrito como tal en 1975 por Daniel Alagille, aunque desde 1973, Watson y Miller describieron dos de sus manifestaciones (5).

Otras alteraciones asociadas incluyen compromiso renal, osteoarticular, retardo mental (cociente intelectual menor de 80), pubertad retardada, voz aguda y retardo pondoestatural (Tabla N° 1). Para configurar el síndrome se requiere el estudio histológico que demuestre la relación de conductos biliares y espacios porta menor de 0,4 y al menos tres manifestaciones mayores. El pronóstico en general es bueno, aunque las molestias son frecuentes, tanto por la afección hepática como por las alteraciones asociadas.

DOCTORAS MARÍA ELSY SEPÚLVEDA HINCAPIÉ Y NORA LUZ YEPES PALACIO, Docentes, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. **DOCTOR FERNANDO ALBERTO GUTIÉRREZ MENDOZA**, Médico Patólogo. Clínica Las Vegas. Medellín, Colombia.

TABLA N° 1

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE ALAGILLE

Alteraciones mayores	Alteraciones asociadas
Facies peculiar	Renales
Colestasis crónica	Óseas
Embriotoxon posterior	Retardo ponderal
Vértebra en mariposa	Retardo mental
Soplo cardíaco	Pubertad retardada

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Niño de cinco meses de edad remitido a consulta por ictericia generalizada y progresiva desde la segunda semana de vida, coluria e hipocolia de intensidad variable. Antecedentes personales: producto de la segunda gestación de padres no consanguíneos, parto espontáneo en vértice, edad gestacional de 36 semanas, peso y talla al nacer 2.200 g y 43 cm.

Examen físico al ingreso: peso 4.500 g (menor del percentil 5 para la edad, P/E: déficit del 32%); talla 59 cm (menor del percentil 5 para la edad, T/E: déficit del 11%); PC 38,5 cm (percentil 5 para la edad); ictericia generalizada. Los rasgos físicos de su cara fueron compatibles con los descritos en el síndrome de Alagille (2,4) (Figura N° 1). Se le auscultó soplo sistólico grado II en escala de IV en el segundo espacio intercostal izquierdo en línea paraesternal, compatible con estenosis de la válvula pulmonar. Hígado aumentado de tamaño, palpable 4 cm debajo del reborde costal derecho, de consistencia aumentada, bordes redondeados, superficie lisa y polo de bazo palpable. No hubo ascitis ni edemas periféricos.

Los exámenes mostraron: hemoglobina 10,6 g/dL; leucocitos 10.500/mm³ (PMN 35%, linfocitos 52%, eosinófilos 8%, monocitos 3%, bandas 3%). Bilirrubina total 13,6 mg/dL; bilirrubina directa 6,8 mg/dL; aminotransferasas de aspartato 268 U/L (va-

FIGURA N° 1

FACIES CARACTERÍSTICA EN EL SÍNDROME DE ALAGILLE.

lor de referencia: menor de 40); aminotransferasas de alanina: 144 U/L (valor de referencia: 22-40); tiempo de protrombina 11,2 seg (control: 12,2 seg); colesterol 274 mg/dL (valor de referencia: menor de 200); proteínas totales: 7,9 g/dL (albúmina: 6,7 g/dL, globulina alfa 1: 250 mg/dL, globulina alfa 2: 250 mg/dL, globulina beta: 350 mg/dL, globulina gama: 350 mg/dL). Citoquímico de orina: pH: 5, densidad 1010, bilirrubina (++) , demás análisis normales. Estudios serológicos para toxoplasma, rubéola, enfermedad de inclusión citomegálica y herpes simplex: negativos. Radiografía de tórax normal. Radiografía de huesos largos con desmineralización generalizada. Radiografía de cráneo normal.

Los estudios para descartar procesos infecciosos perinatales y enfermedad metabólica fueron negativos. La gamagrafía hepatobiliar con ácido iminodiacético no mostró excreción del trazador al intestino. La radiografía de columna mostró defec-

FIGURA N° 2

RADIOGRAFÍA DE COLUMNA. LA FLECHA SEÑALA VÉRTEBRA EN CORBATÍN O MARIPOSA.

to de fusión a nivel de D5, anomalía en corbatín o mariposa (Figura N° 2). Ecocardiografía normal. Electrocardiograma: taquicardia sinusal, hipertrofia leve del ventrículo derecho. El examen oftalmológico no demostró embriotoxon posterior.

La biopsia hepática mostró disminución en el número de conductos biliares interlobulares con una relación conductos biliares/espacio porta de 0,3. Un estudio genético de cariotipo no mostró anomalía. En la familia no había ningún antecedente de enfermedad semejante.

Se hizo el diagnóstico de síndrome de Alagille y se ordenó tratamiento permanente con fenobarbital y vitaminas K, A, D y E. El paciente tuvo otitis crónica recidivante y recibió en varias ocasiones tratamiento con antibióticos.

A los dos años tuvo hipertensión porta con aumento de la hepatoesplenomegalia, sangrado digestivo y aparición de ascitis. Su afección fue progresiva y, a pesar del tratamiento médico, falleció en insuficiencia hepática a los cuatro años de edad. El estudio histológico postmortem mostró cambios cirróticos sin evidencia de hepatocarcinoma.

DISCUSIÓN

El síndrome de Alagille se debe tener en cuenta en el diagnóstico de los niños con colestasis crónica neonatal o tardía; 45 a 75% de los casos tienen ictericia temprana y el 100% de los casos la tienen antes de los dos años de vida. Para establecer el diagnóstico se requieren por lo menos tres de las alteraciones mayores, además de la escasez de los conductos biliares interlobulares, demostrada con la biopsia hepática. La disminución o desaparición de los conductos biliares interlobulares, ductopenia, puede ser secundaria a hepatopatías de diversas causas: infecciosa, metabólica, tóxica, autoinmune, etcétera (6,7); esta ductopenia puede aparecer a mediano o largo plazo y se describe en la literatura como desaparición de conductos no sindrómica o colestasis crónica no sindrómica y ha de tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial del síndrome de Alagille.

La especificidad de los hallazgos faciales en el diagnóstico del síndrome ha sido muy discutida; se acepta que la facies, como hallazgo aislado, no fundamenta el diagnóstico, por lo cual es necesario que ocurra con colestasis crónica y biopsia hepática con disminución de los conductos biliares interlobulares (3).

El embriotoxon posterior ocurre en el 85% de los casos de síndrome de Alagille (2); consiste en alteración en la cámara anterior del ojo, detectable por examen con lámpara de hendidura; esta alteración se puede observar en 10% de la población normal y en pacientes con colestasis de otra causa, sin guardar relación con la magnitud de la hiperlipidemia; en este caso no se demostró. La anomalía vertebral (en mariposa o corbatín) se observa en 87% de los casos y tiende a desaparecer con la edad.

El soplo cardíaco se encuentra en el 85% de los casos. La cardiopatía descrita con mayor frecuen-

cia es la afección de la arteria pulmonar, ya sea estenosis valvular o subvalvular; se han descrito otras cardiopatías pero son menos frecuentes.

Entre las alteraciones asociadas con el síndrome se incluyen las renales en el 74% de los casos, de las cuales las más comunes son proteinuria, acidosis tubular renal, quistes renales y mesangioliipidosis. El retardo ponderal ocurre en el 50% de los casos; algunos autores lo interpretan como consecuencia del trastorno hepático. El retardo mental se describe con una frecuencia del 16%, las alteraciones óseas ocurren en el 50% de los casos. Otras alteraciones son voz aguda y puerbertad retardada (4).

La causa del síndrome no está completamente definida. Se le conoce un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia variable; en 1989 se describió una familia con cuatro hijos afectados y a tres de ellos se les demostró degeneración maligna de su hepatopatía (8). En el estudio cromosómico de pacientes con el síndrome de Alagille (9) se ha observado una deleción en el brazo corto del cromosoma 20, pero se requieren más estudios para definir la relación causal entre esta alteración y dicho síndrome.

No existe tratamiento específico para este síndrome; se recomienda en cada paciente el control sintomático de cada una de sus manifestaciones. En colestasis crónica que lleva a deficiencia de vitaminas incluye el suministro de dieta adecuada con suplemento de vitaminas A, D y E en presentación hidrosoluble para facilitar su absorción y vitamina K muscular u oral. El fenobarbital aumenta la excreción biliar y contribuye al control del prurito; en los últimos años se ha utilizado el ácido ursodesoxicólico con resultados satisfactorios en el control de los xantomas y la hipercolesterolemia (10) secundarios a colestasis crónica.

El pronóstico del síndrome en general es bueno; la mortalidad global varía del 10% al 15% y está

relacionada con la cardiopatía y la afección hepática (4). La hepatopatía puede evolucionar con hipertensión porta, coagulopatía, hipercolesterolemia y disfunción hepática severa (11), por lo que es necesario a largo plazo el trasplante hepático que ya se ha hecho en algunos centros a pacientes con este diagnóstico. Con menor frecuencia se ha observado degeneración a carcinoma hepatocelular (8,11); el paciente de menor edad descrito con esta complicación tenía dos años (8).

El caso descrito corresponde a un paciente con síndrome de Alagille. Su diagnóstico se hizo teniendo en cuenta cuatro de las alteraciones mayores: colestasis crónica, facies peculiar, soplo cardíaco y vértebras en mariposa. El estudio histológico demostró la escasez de conductos biliares interlobulares, con una relación conductos biliares/espacios porta de 0,3, además de colestasis intracelular y fibrosis; aunque se hicieron otros estudios, no se encontró otra enfermedad subyacente que explicara la ductopenia.

En este paciente no se aclaró la causa del síndrome; no hubo ningún antecedente familiar o hereditario y el estudio genético no mostró alteración. La cardiopatía cursó sin evidencia clínica de descompensación. La evolución clínica y el estudio anatomopatológico, permiten concluir que la disfunción hepática secundaria a cirrosis fue la causa de muerte.

En Latinoamérica el síndrome se ha descrito en Cuba (12); en la literatura revisada no se encontró ningún caso descrito en nuestro país; el estudio completo de los niños con colestasis crónica, permitirá hacer nuevos diagnósticos de este síndrome y establecer su frecuencia en nuestro medio.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Doctor Alvaro Posada Díaz su gentil colaboración en la revisión y corrección del manuscrito.

SUMMARY

ALAGILLES SYNDROME. REPORT OF A CASE

A patient with chronic cholestasis beginning during his neonatal period is reported. Diagnosis was made at the age of five months. In addition, the patient had the characteristic facies, failure of anterior vertebral arch fusion (butterfly vertebrae), and cardiac murmur, as major clinical manifestations of the syndrome; also he had growth retardation, a minor clinical manifestation. Histologic features revealed paucity of interlobular biliar ducts. Cholestasis persisted and the patient began to have portal hypertension and died at the age of four years with hepatic failure. Postmortem studies showed a hepatic cirrhosis without neoplastic changes.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Sokol RJ, Heubi JE, Balistreri WF. Intrahepatic "cholestasis facies": Is it specific for Alagille syndrome? *J Pediatr* 1983; 103: 205-208.
3. Rosenfield NS, Kelley MJ, Jensen PS, Cotlier E, Rosenfield AT, Riely CA. Arteriohepatic dysplasia: Radiologic features of a new syndrome. *A J R* 1980; 135: 1.217-1.223.
4. 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.
5. Watson GH, Miller V. Arteriohepatic dysplasia. *Arch Dis Child* 1973; 48: 459-466.
6. Sherlock S. The syndrome of disappearing intrahepatic bile ducts. *Lancet* 1987; 2: 493-496.
7. Woolf GM, Vierling JM. Disappearing intrahepatic bile ducts: The syndromes and their mechanisms. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 261-275.
8. Rabinovitz M, Imperial JC, Schade RR, Van Thiel DH. Hepatocellular carcinoma in Alagille's syndrome: A family study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 8: 26-30.
9. Zhang F, Deleuze JF, Aurias A, Dutrillaux AM, Hugon RN, Alagille D, et al. Interstitial deletion of the short arm of chromosome 20 in arteriohepatic dysplasia (Alagille syndrome). *J Pediatr* 1990; 116: 73-77.
10. Krawinkel MB, Santer R, Oldigs HD. Ursodesoxycholic acid: Effect on xanthomas in Alagille-Watson Syndrome. Letters to the editor. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 476-477.
11. Schwarzenberg SJ, Grothe RM, Sharp HL, Snover DC, Freese D. Long-term complications of arteriohepatic dysplasia. *Am J Med* 1992; 93:171-176.
12. Castañeda C, Fragoso T, Gra B, Guerra L, Castellanos O, Trujillo ME. El síndrome de Alagille en Cuba: Informe de 9 casos. *GEN* 1992; 4: 341-346.