

¿Cuál es su diagnóstico? / Síndrome de Alagille/ xantomas eruptivos

What is your Diagnosis? / Alagille Syndrome/Eruptive Xanthomas

Talissa Fernanda Garza Tovar,¹ Érika Alejandra Ruiz Márquez,¹ Óscar Antonio Garza Tovar,²
Diana González Cabello³ y Josefina Navarrete Solís⁴

¹ Departamento de Dermatología, Centro Médico Nacional del Noreste 25, IMSS, Monterrey, Nuevo León

² Médico cirujano, Centro de Investigación Biomédica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila, Torréon, Coahuila

³ Anatomía patológica, Monterrey, Nuevo León

⁴ Profesora titular de Dermatología, Centro Médico Nacional del Noreste 25, IMSS, Monterrey, Nuevo León

Respuesta

El síndrome de Alagille, también llamado atresia biliar intrahepática, hipoplasia biliar intrahepática y displasia arteriohepática,¹ es una enfermedad hereditaria poco frecuente, con una incidencia aproximada de uno en 70 mil-100 mil recién nacidos vivos,³ sin diferencia entre sexos, de transmisión autosómica dominante con penetración incompleta y expresión variable, secundaria a mutaciones en los genes JAGGED1 (más de 90%) y NOTCH2.¹⁸

Se define como una hipoplasia de vías biliares que se asocia a otras malformaciones, se suele presentar en los primeros tres meses de vida.^{2,3} Fue descrito por primera vez por Alagille en el año 1962, y sus 15 pacientes iniciales fueron reportados en 1975¹⁴ con base en la observación clínica de las características hepáticas, cardíacas, oculares, vertebrales y fenotipos faciales.⁵

Para establecer el diagnóstico existen criterios mayores y menores.³ Los criterios mayores son: 1) colestasis crónica, 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, y 5) anomalías cardiovasculares.² Dentro de los criterios menores se encuentran los xantomas, causados por colestasis crónica y por hipercolesterolemia severa. Los pacientes deben presentar al menos tres de estos criterios para establecer el diagnóstico.

Manifestaciones dermatológicas en el síndrome de Alagille

Aunque se consideran criterios menores, los hallazgos cutáneos pueden ser una ayuda importante en la sospecha clínica de este síndrome, así como para otras causas de colestasis, de acuerdo con la edad y el resto del marco clínico en que se presente.⁷

Entre las manifestaciones clínicas dermatológicas ob-

servadas se encuentran la ictericia neonatal,¹⁹ los pliegues interdigitales extranumerarios y la facies característica,⁷ los cuales se presentan desde el nacimiento. Los pliegues supernumerarios se pueden observar en el 35% de los pacientes y casi siempre se localizan en las falanges medias y pueden estar presentes en uno o varios dedos.¹²

Xantomas eruptivos

Otro de los hallazgos más relevantes en estos pacientes es la presencia de xantomas eruptivos, los cuales se han reportado en entre 28 y 42%,^{8,9,13} relacionados con niveles séricos elevados de colesterol (>500 mg/dl), sin embargo, no todos los pacientes con hipercolesterolemia tienen xantomas, pues no existe una correlación entre el nivel de colesterol y la aparición de xantoma.⁷⁻⁹ Se presentan como neoformaciones con aspecto de pápulas blanquecinas o amarillentas, diminutas, duras y asintomáticas. La localización anatómica más común es en superficies extensoras de los dedos, aunque también pueden observarse en el pliegue palmar, los brazos, los codos, la nuca, las orejas, los glúteos, los pliegues inguinales, las rodillas, la fosa poplítea y en áreas de los puntos de presión, en las que pueden ser confluentes,^{1,3,9,13,14} y debido al intenso prurito, se puede llegar a observar la presencia de liquenificación, excoriación y eczema.⁷ Se describen diversas variantes de xantomas, incluidos planos, eruptivos, tendinosos y tuberosos.¹⁷ Hasta ahora sólo hay un informe de caso de xantomas orales (gingivales y palatinos) en asociación con xantomas eruptivos generalizados y xantomas tendinosos.¹⁵

Los xantomas aparecen de forma progresiva a partir de los cuatro años y disminuyen después de los 10 años. Cosméticamente son desfigurantes y pueden interferir con la función motora. Histopatológicamente se observan abundantes células espumosas que representan macrófagos llenos de lípidos.¹ No requieren tratamiento y tienden a desaparecer a la par de la disminución de los niveles

séricos de colesterol,¹³ y con mayor rapidez después del trasplante hepático, después del cual se observa una mejoría notable del prurito y de las lesiones cutáneas.^{1,7,10,11} Sin embargo, se puede utilizar ursodiol, con el que se han visto buenos resultados.³

Otros hallazgos cutáneos menos frecuentes son el linfedema de las extremidades,¹⁶ el eritema palmar, la xerosis, la hiperqueratosis folicular¹⁴ y las telangiectasias.¹⁶

Tratamiento del síndrome de Alagille

En cuanto al tratamiento, se debe manejar cada aspecto individual del síndrome que afecta a un paciente en particular.

El manejo de la colestasis crónica depende de la severidad y puede incluir apoyo nutricional, terapia médica y cirugía o trasplante de hígado en casos graves.

El prurito se debe tratar médicamente en los primeros años cuando sea posible, sobre todo debido a que a menudo causa trastornos del sueño, afecta la actividad diaria y el desarrollo cognitivo.¹⁸ El manejo del prurito es difícil e implica cuidar la piel, mantenerla hidratada, recortar las uñas y tomar duchas y baños más cortos para disminuir la resequeidad de la piel. También se ha encontrado que el uso de ursodiol mejora el prurito, los xantomas y los marcadores bioquímicos de colestasis.^{9,18} Otros fármacos utilizados son la colestiramina, rifampicina, naltrexona y la sertralina, los cuales cuentan con gran evidencia de eficacia, sin embargo, el prurito puede permanecer inalterado incluso con un tratamiento médico combinado, y en esta etapa, está indicada la cirugía o el trasplante hepático.¹⁸

Conclusión

El síndrome de Alagille es una enfermedad hereditaria poco frecuente, de transmisión autosómica dominante con penetración incompleta, secundaria a mutaciones en los genes JAGGED1 (más de 90%) y NOTCH2. Se define como una hipoplasia de vías biliares que se asocia a otras malformaciones. Para establecer el diagnóstico existen criterios mayores y menores, dentro de los criterios menores se encuentran los xantomas eruptivos, causados por colestasis crónica y por hipercolesterolemia severa, los cuales se pueden localizar en superficies extensoras de los dedos, los brazos, la nuca, los glúteos y en áreas de los puntos de presión. Se decidió reportar este caso debido a que se trata de una entidad clínica poco frecuente, además de destacar la importancia de reconocer las características clínicas dermatológicas de los xantomas, ya que con frecuencia se realizan diagnósticos erróneos por su similitud clínica con el molusco contagioso y que, por consiguiente, pueden tratarse de forma incorrecta.

BIBLIOGRAFÍA

- García MA, Ramonet M, Ciocca M *et al*, Alagille syndrome: cutaneous manifestations in 38 children, *Pediatr Dermatol* 2005; 22(1):11-4. DOI:10.1111/j.1525-1470.2005.22102.x.
- Kamath BM, Baker A, Houwen R, Todorova L y Kerker N, Systematic review: the epidemiology, natural history, and burden of Alagille syndrome, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 67(2):148-56.
- Jesina D, Alagille syndrome: an overview, *Neonatal Netw* 2017; 36(6):343-7. DOI:10.1891/0730-0832.36.6.343.
- Alagille D, Odièvre M, Gautier M y Dommergues JP, Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur, *J Pediatr* 1975; 86(1):63-71. DOI:10.1016/S0022-3476(75)80706-2.
- Gilbert MA, Bauer RC, Rajagopalan R *et al*, Alagille syndrome mutation update: Comprehensive overview of JAG1 and NOTCH2 mutation frequencies and insight into missense variant classification, *Hum Mutat* 2019; 40(12):2197-220. DOI:10.1002/humu.23879.
- Mitchell E, Gilbert M y Loomes KM, Alagille syndrome, *Clin Liver Dis* 2018; 22(4):625-41. DOI:10.1016/j.cld.2018.06.001.
- Martínez AM, Alfredo C, Cedillos M *et al*, Manifestaciones dermatológicas del síndrome de Alagille, *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; 69(2): 139-43.
- Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB y Piccoli DA, Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis, *Hepatology* 1999; 29(3):822-9. DOI:10.1002/hep.510290331.
- Schwartz R, Rehder K, Parsons DJ y Morrell DS, Intense pruritus and failure to thrive in Alagille syndrome, *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(2 Suppl. 1). DOI:10.1016/j.jaad.2007.03.029.
- Atresia biliar y trastornos neonatales de las vías biliares. En Wyllie R y Hyams J (eds.), *Gastroenterología pediátrica*, Filadelfia, McGraw-Hill Interamericana, 2001, pp. 640-1.
- Buckley DA, Higgins EM y Du Vivier AWP, Resolution of xanthomas in Alagille syndrome after liver transplantation, *Pediatr Dermatol* 1998; 15(3):199-202. DOI:10.1046/j.1525-1470.1998.1598015199.x.
- Kamath BM, Loomes KM, Oakey RJ y Krantz ID, Supernumerary digital flexion creases: an additional clinical manifestation of Alagille syndrome, *Am J Med Genet* 2002; 112(2):171-5. DOI:10.1002/ajmg.10628.
- Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Odièvre M y Dommergues JP, Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases, *J Pediatr* 1987; 110(2):195-200. DOI:10.1016/S0022-3476(87)80153-1.
- Giménez JCM, Del Río Mapelli L y Camacho Martínez FC, Le syndrome d'Alagille. Étude clinique et histo-pathologique, *Ann Dermatol Venerol* 1984; 111(3).
- Ho NC, Lacbawan F, Francomano CA y Ho V, Severe hypodontia and oral xanthomas in Alagille syndrome, *Am J Med Genet* 2000; 93(3): 250-2. DOI:10.1002/1096-8628(20000731)93:3.
- Watson GH y Miller V, Arteriohepatic dysplasia. Familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease, *Arch Dis Child*, 1973; 48(6):459-66. DOI:10.1136/adc.48.6.459.
- Pearson HJ, Mosser JL y Jacks SK, The triad of pruritus, xanthomas, and cholestasis: two cases and a brief review of the literature, *Pediatr Dermatol* 2017; 34(6):e305-8. DOI:10.1111/pde.13306.
- Ben Ameer S *et al*, Management of cholestatic pruritus in children with Alagille syndrome: case report and literature review, *Archives de Pédiatrie* 2016; xxx: 1-4.
- Tempark T *et al*, A 3-year-old girl with underlying Alagille syndrome, presenting with generalized whitish papules, *Clinical and Experimental Dermatology* 2015; 40: 339-41.
- Hilscher M, Cholestatic liver diseases: a primer for generalists and subspecialists, *Mayo Clinic* 2020; 95(10):2263-79.