



Caso clínico

CIRUGÍA ENDOSCÓPICA

Vol. 13 No. 4 Oct.-Dic. 2012

Colecistectomía laparoscópica en paciente con síndrome de Alagille con colecistitis crónica alitiásica

Fernando Pérez-Galaz,* Guillermo Rea Field,* María del Mar Álvarez,** Rocío Rius***

Resumen

Introducción: El síndrome de Alagille es un desorden genético autosómico dominante con expresión variable que ocurre en aproximadamente uno en 100,000 nacidos vivos. Este síndrome es causado por una mutación en JAG1, ocasionando alteraciones renales, hepáticas, cardíacas, oculares y una cara triangular con ojos hundidos y frontales prominentes. El manejo médico y/o quirúrgico de estos pacientes depende de su expresión y complicaciones, por lo que genera un gran reto para el cirujano. **Caso clínico:** Paciente masculino de 23 años de edad con síndrome de Alagille, diagnosticado a los seis años de edad. Se presentó con dolor en hipocondrio derecho, náusea sin vómito. Refiere que el dolor aumenta con comidas altas en colecistoquinéticos en los últimos dos meses. Fue tratado inicialmente con omeprazol y antiácidos. A la exploración física encontramos al paciente con ciertas características: facies triangulares, ictericia ++, tórax con soplo sistólico multifocal, abdomen distendido con hepatomegalia de 3 cm, doloroso a la palpación de hipocondrio derecho, Murphy +, peristaltismo disminuido. Ultrasonografía abdominal con cirrosis macronodular, múltiples quistes hepáticos y vesicular biliar esclerótica con pared de 6 mm sin litos en su interior. Se realizó panendoscopia encontrando hernia hiatal tipo I de 3 cm y esofagitis A de Los Ángeles. Se encontraron múltiples quistes hepáticos, por lo que se decidió realizar la colecistectomía de forma anterógrada, así como la resección de los dos quistes hepáticos más grandes. **Conclusiones:** Hasta hoy no existe un consenso sobre el manejo de pacientes con colecistitis y síndrome de Alagille. Estos pacientes están condenados a un manejo no operatorio debido a la complejidad del manejo quirúrgico. Los pacientes quirúrgicos son manejados por cirugía

Abstract

Introduction: Alagille syndrome is a rare genetic disease, with an autosomal dominant pattern, occurs in one of every 100,000 live births. This syndrome is caused by a mutation in JAG1 causing renal, hepatic, cardiac, ocular and a «triangular face» with deep set eyes and a large forehead. The medical and/or surgical treatment of these patients depends on the clinical status and complications, and they are a great challenge for surgeons. **Case report:** A 23-year-old male patient with Alagille Syndrome was diagnosed at six years old. He presented with pain in the right hypochondrium and nausea without vomit. He refers that pain increases with meals high in cholecystokinetics, for the past two months. He was treated initially with omeprazole and antiacids. Physical examination was remarkable for a triangular facies, jaundice ++, thorax, with a loud systolic murmur, multifocal, abdomen distended with hepatomegaly 3 cm, painful at palpation of right hypochondrium, Murphy +, diminished peristalsis. Abdominal USG with macronodular cirrhosis, gallbladder sclera-atrophic gallbladder, wall of 6 mm, without lithiasis. Panendoscopy with 3 cm hiatal hernia type I and esophagitis A. Multiple hepatic cysts were found, so we decided to do an anterograde cholecystectomy, and resection of the two larger hepatic cysts. **Conclusions:** Until now, the impact on the presentation of cholecystitis and a consensus on the management of this in patients with Alagille Syndrome has not been reported. These patients usually are condemned to nonoperative management due to the complexity of the surgical procedure and surgical patients are treated by open surgery, increasing morbidity. We demonstrated that a patient with liver cirrhosis, simple cysts and Alagille Syndrome can be managed with a laparoscopic approach in expert hands.

* Cirujano General

** Residente Cirugía General 2º año

*** Residente Genética 1º año

Hospital San Ángel Inn Chapultepec

Correspondencia:

Dr. Fernando Pérez-Galaz

Hospital San Ángel Inn Chapultepec, Av. Chapultepec Núm. 489, consultorio 508.

Tel: 11620258

E-mail: perezgalazmd@yahoo.com.mx

abierta, lo cual aumenta la morbilidad. Demostramos cómo pacientes con cirrosis, quistes simples y síndrome de Alagille se pueden manejar con el abordaje laparoscópico en manos expertas.

Palabras clave: Síndrome de Alagille, colecistitis crónica, colecistectomía.

Key words: *Alagille Syndrome, cholecystectomy, cholecystitis.*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Alagille (SAG) es un desorden genético autosómico dominante con expresión variable que asocia alteraciones renales, hepáticas, cardíacas, esqueléticas, oculares y una fascies característica.¹

Este síndrome es causado por mutaciones localizadas en jagged-1 (JAG1) o en notch-2 (NOTCH2).^{2,3} Se sabe que en JAG1 se codifica un ligando crucial para la cascada de señalización del gen notch.⁴ Esta interacción entre el ligando JAG1 y el receptor notch es de gran importancia para el desarrollo fetal, al regular la diferenciación celular y la formación del árbol biliar.⁵

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 23 años de edad con síndrome de Alagille, diagnosticado a los seis años de edad, y tratado desde entonces con ácido ursodesoxicólico cada seis horas,

pravastatina dos veces al día, omeprazol dos veces al día y colestitamina una vez al día. Se presentó con dolor en hipocondrio derecho, náusea sin vómito. Refiere que el dolor aumenta con comidas altas en colecistoquinéticos, durante los últimos dos meses. Fue tratado inicialmente con omeprazol y antiácidos.

A la exploración física encontramos paciente masculino con fascies características, con facies triangulares, ictericia ++ (Figura 1), tórax con soplo sistólico multifocal, abdomen distendido con hepatomegalia de 3 cm, doloroso a la palpación de hipocondrio derecho, Murphy +, peristaltismo disminuido.

USG abdominal con cirrosis macronodular, múltiples quistes hepáticos y vesícula biliar esclerótica con pared de 6 mm, sin litos en su interior. Se realizó panendoscopia encontrando hernia hiatal tipo I de 3 cm y esofagitis A de Los Ángeles.

Se programó para funduplicatura tipo Nissen laparoscópica y colecistectomía. Durante la laparoscopia se encontró una gran ingurgitación de los vasos gástricos, y por el alto riesgo de hemorragia, se decidió no realizar la funduplicatura.

Los hallazgos de la laparoscopia fueron: cirrosis macronodular (Figura 2), sin líquido de ascitis, vesícula biliar atrófica de 5 cm y múltiples quistes simples hepáticos



Figura 1. Paciente masculino de 23 años con síndrome de Alagille, fascies triangular con frontal prominente y ojos hundidos.

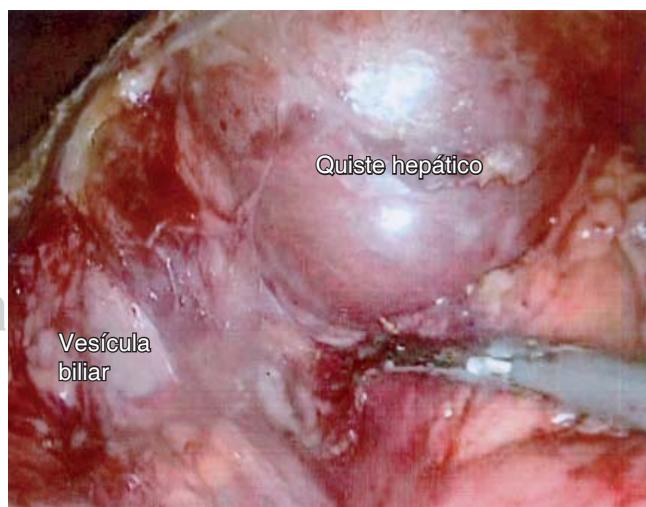


Figura 2. Laparoscopia: se observa un quiste hepático gigante adyacente a la vesícula biliar.

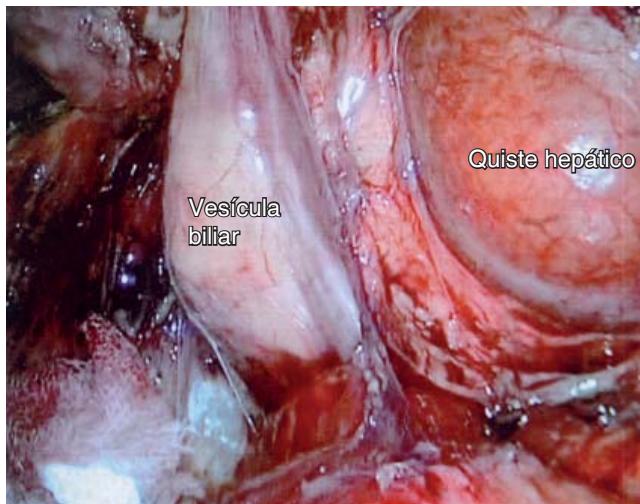


Figura 3. Disección anterógrada de colecistectomía laparoscópica, se observa quiste hepático gigante.

(Figura 3), por lo que se decidió realizar la colecistectomía de forma anterógrada, así como la resección de los dos quistes hepáticos más grandes.

Actualmente el paciente se encuentra asintomático, en tratamiento con omeprazol dos veces al día (Figura 4).

DISCUSIÓN

El Síndrome de Alagille ocurre en aproximadamente 1 en 100,000 nacidos vivos. Los criterios para su diagnóstico incluyen la evidencia de dilatación de ductos biliares y al menos tres de las siguientes características mayores: 1) colestasis crónica, 2) cardiopatía congénita, 3) fascies característica, 4) alteraciones esqueléticas (vértebras en mariposa) y 5) alteraciones oftálmicas (embriotoxon posterior).⁶ A pesar de estos criterios, dado que la presentación de este síndrome es variable, se conoce que no todos los pacientes tienen paucidad de ductos biliares y algunos no cumplen los tres criterios mayores. Algunos pacientes son diagnosticados al ser evaluados por ictericia neonatal (70%) o tras una biopsia hepática que revele parcialidad de los conductos hepáticos, otros al presentar síntomas cardiovasculares y unos cuantos al identificar un caso en la familia, por lo que se puede

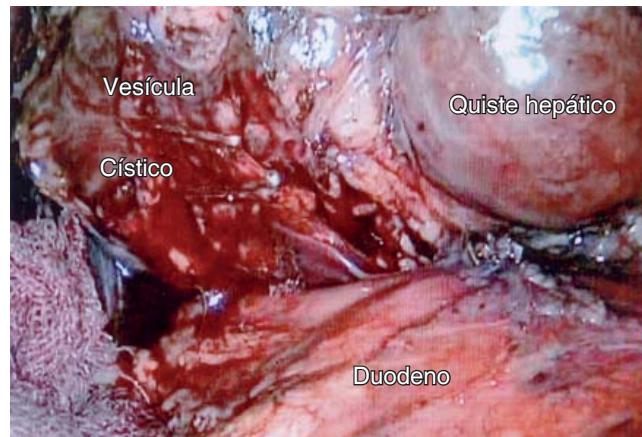


Figura 4. Laparoscopia: se observa quiste hepático. Engrapado de conducto cístico.

realizar confirmación diagnóstica con la identificación de la mutación en JAG1.⁷

El pronóstico de estos pacientes depende de las alteraciones hepáticas y extrahepáticas que presenten. Las principales causas de morbilidad en estos pacientes son la paucidad de los conductos biliares, colestasis, enfermedades cardíacas, vasculopatías en el sistema nervioso central, enfermedad de Moyamoya y enfermedades renales.⁷

El tratamiento del síndrome de Alagille es individualizado a la expresión de éste, requiriendo un manejo integral por el oftalmólogo, cardiólogo, nefrólogo, gastroenterólogo y cirujano. El tratamiento médico está encaminado principalmente al manejo de deficiencias de vitaminas liposolubles y el prurito inducido por ácidos biliares.⁸ El manejo quirúrgico para el prurito inducido por ácidos biliares incluye la derivación biliar y trasplante hepático para los casos que no responden a otras medidas. El trasplante también está indicado para aquellos con falla hepática progresiva, hipertensión portal severa, falta de crecimiento y osteodistrofia.⁹

A la fecha no se ha reportado una incidencia en la presentación de colecistitis y tampoco un consenso en el manejo de ésta en paciente con síndrome de Alagille. Estos pacientes por lo general están condenados al manejo no operatorio ante la complejidad del manejo quirúrgico. Los pacientes quirúrgicos son manejados por cirugía abierta, lo que aumenta la morbilidad.

1. Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome. *J Med Genet* 1997; 34: 152-157.
2. McDaniell R, Warthen DM, Sanchez-Lara et al. NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 169-173.
3. Li L, Krantz ID, Deng Y et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human jagged-1, which encodes a ligand for notch-1. *Nat Genet* 1997; 16: 243-251.
4. Krantz ID, Colliton RP, Genin A et al. Spectrum and frequency of jagged 1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome patients and their families. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1361-1369.

5. Sparks EE, Huppert KA, Brown MA, Washington MK, Huppert SS. Notch signaling regulates formation of three dimensional architecture of intrahepatic bile ducts in mice. *Hepatology* 2009.
6. Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Odievre M, Dommergues JP. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr* 1987; 110: 195-200.
7. 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: 283-288.
8. Cynamon HA, Andrés JM, Lafrate RP. Rifampicin relieves pruritus in children with cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 1990; 98:1013-1016.
9. Kasahara M, Kiuchi T, Inomata Y et al. Living-related liver transplantation for Alagille síndrome. *Transplantation* 2003; 75: 2147-2150.
10. Ling SC. Congenital cholestatic syndromes: what happens when children grow up? *Can J Gastroenterol* 2007; 21: 743-751.