

## Un caso del síndrome de Alagille

### (A case of Alagille's syndrome)

José Ramón Jiménez Jiménez,\* Karol Castellanos Reyes,\* Rosana Huerta Albarrán,\* Nancy Edith Justiniani Cedeño,\*\* Martha Patricia Yáñez López,\*\*\* Armando Sierra Tortolero\*\*\*\*

#### RESUMEN

El síndrome de Alagille es una enfermedad congénita, poco frecuente, se caracteriza por colestasis, anomalías vertebrales, defectos cardíacos, anomalías oculares y rasgos faciales particulares. Hay alteraciones en la diferenciación celular y organogénesis, asociadas al gen *Jagged 1* (JAG 1) localizado en el cromosoma 20; el hígado tiene menor número de conductos biliares ocasionando colestasis. En esta comunicación se informa de un caso clínico y se revisa la información disponible acerca de esta enfermedad.

**Palabras clave:** Síndrome de Alagille, gen *Jagged 1*, colestasis.

#### SUMMARY

*The Alagille's syndrome is a congenital disease not frequently seen. It is characterized for cholestasis, vertebral abnormalities, heart defects, eye abnormalities and characteristic facial features. Patients shown abnormalities in the cellular differentiation and organogenesis associated to the gene now Jagged 1, located on chromosome 20. Patients have less number of biliar conducts.*

**Key words:** Alagille's syndrome, gen *Jagged 1*, cholestasis.

Se conoce como síndrome de Alagille a la colestasis intrahepática crónica, por hipoplasia de vías biliares intrahepática, que se asocia a malformaciones congénitas extrahepáticas en niños con un fenotipo peculiar;<sup>1-4</sup> es un trastorno autosómico dominante de expresión variable<sup>5</sup> en el que está implicado el cromosoma 20p12: donde se localiza el gen *JAG 1*,<sup>5,6</sup> lo que hace que funcione como ligando para receptores críticos en el proceso de desarrollo fetal: interviniendo en migración, diferenciación celular y organogénesis del embrión;<sup>7,8</sup> es así como en 6 a 7% de los casos puede haber delección en el gen *JAG 1* y en 15 a 50% de ellos ocurren mutaciones espontáneas. El síndrome presenta anomalías hepáticas, esqueléticas,

renales, oculares y faciales,<sup>1-4</sup> y es conveniente señalar que en los primeros casos, descritos en 1973 por Watson y Millar, se hacía notar la enfermedad hepática neonatal con estenosis valvular familiar pulmonar<sup>1,2</sup> y que poco después Alagille describió las alteraciones de los conductos hepáticos, como causa de este padecimiento, e hizo notar que estos niños tienen rasgos faciales peculiares.<sup>2,3</sup> Su frecuencia en los Estados Unidos de América es de 1 por 100,000 niños nacidos<sup>5</sup> y en este país no encontramos ningún reporte.

En estos niños la colestasis se debe a la escasez de los conductos hepáticos, pero tienen también alteraciones renales y cardiovasculares y algunos presentan retraso mental moderado.<sup>9-11</sup> En la generalidad de estos pacientes el diagnóstico suele hacerse antes de los seis meses y de ellos 70% tienen colestasis y 17% tienen manifestaciones patológicas del corazón. La enfermedad se acompaña de delecciones completas del gen *JAG 1* que se manifiestan con una mayor afectación clínica.<sup>12-14</sup> El motivo del presente reporte es dar a conocer el caso de un lactante con un síndrome colestásico, en el que se hizo el diagnóstico de síndrome de Alagille.

\* Residentes de Pediatría.

\*\* Servicio de Pediatría.

\*\*\* Servicio de Gastroenterología Pediátrica.

\*\*\*\* Servicio de Cirugía Pediátrica.

## CASO CLÍNICO

Lactante de 3 meses de edad, de sexo masculino, producto de la primera gesta de una madre de 16 años y padre de 20 años de edad, aparentemente sanos. Nació de parto eutócico con Apgar 7/8 y 37.5 semanas de gestación (por Capurro). Al mes de edad presentó ictericia por lo que fue tratado por un médico con helioterapia sin mostrar mejoría, por lo cual acude a consulta externa. En este hospital se le solicita perfil tiroideo el cual se reporta normal: con T3 en 1.81, tiroxina T4, total 12.73, T3, libre 2.60, TSH 2.27; se le solicita radiografía de las extremidades, para valoración de núcleos de osificación (Figura 1). En la consulta de seguimiento se registra la presencia de Silverman Andersen de 3, a expensas de retracción xifoidea, tiraje intercostal y aleteo nasal discreto por lo que se le pide control radiográfico del tórax: en él se observa infiltrado basal derecho compatible con neumonía, por lo que se decide su ingreso al hospital y se maneja con ampicilina 100 mg/kg/día y amikacina 15 mg/kg/día por 10 días, aerosolterapia y oxígeno suplementario en cámara cefálica FiO<sub>2</sub> al 40%.

A la exploración se observa: frente prominente, puente nasal deprimido y maxilar inferior pequeño; a la auscultación: soplo sistólico grado III/VI de predominio pulmonar irradiado; hepatomegalia de 5, 4 y 3 cm, en líneas convencionales y hernia umbilical con defecto de 0.5 cm de diámetro, reductible; no se aprecia compromiso vascular (Figuras 2, 3 y 4).

Con el manejo de antimicrobianos mejora y se continúa su estudio; se le solicita ecocardiograma: reportando corazón en *situs solitus* con drenaje venoso pulmonar y sistémico normal, hay concordancia auriculoventricular y ventrículo atrial, con unidad septo-aórtica. Se le encuentra conducto arterioso atípico con flujo de izquierda a derecha y gradiente holosistólico de 87 mmHg de 3.7 x 1.8 mm. Clínicamente se encuentra con mayor tinte icterico (Kramer III) con resultados de 11.48 mg/dL, BD de



Figura 1. Núcleos de osificación del paciente.

7.92 mg/dL y BI 3.56 mg/dL. Se inicia protocolo de estudio para colestasis y manejo con ácido ursodesoxicólico a 15 mg/kg, vitaminas y leche de soya. Se solicita perfil TORCH, Epstein-Barr, gamma glutamil transpeptidasa, alfa I antitripsina y estudios de radioimagen que reportaron: TORCH con IgG positiva para rubéola y negativo a IgM, panel viral para hepatitis negativo, virus de Epstein-Barr negativo para IgM en 2-1 U/mL, descartando enfermedad activa, contando sólo con IgG positiva en 1.6 ng/mL; se le hace "tamiz metabólico" ampliado que resultó negativo para TSH-neonatal de 0.1 uU/mL, 17-OH progesterona neonatal 7.66 nmol/L, IRT neonatal de 12.6 ng/mL, galactosa uridil transferasa neonatal 11.43 U/gHb, G6PD neonatal 5.7 U/gHb, alfa I antitripsina de 78 mg/dL y gamma glutamil transferasa elevada con 425 U/L (Figura 5). El ultrasonido de hígado y vías biliares reportó hepatomegalia a expensas de lóbulo izquierdo, con ecogenicidad homogénea y vesícula biliar con grosor de su pared de 0.1 mm, con pliegue, sin imágenes sugestivas de tumores o litiasis, bazo y páncreas normales vascularidad hepática y de la vía biliar intra y extrahepáticas normales (Figura 6) con administración de mebrotfenin Tc99M se reporta concentración homogénea de material en el hígado, con retraso en la eliminación y paso de material hacia intestino; en las imágenes de 60 minutos y después se aprecia vesícula biliar con poco o escaso vaciamiento desmente a problema inflamatorio sin cambios que sugieran obstrucción de las vías biliares.

La tomografía abdominal (Figura 7) reportó hepatomegalia importante, de aspecto homogéneo y sin evidencia de lesiones focales ni cambios de la vía biliar aparente; la vesícula biliar no fue valorable, con leve esplenomegalia. Los riñones en situación forma y diámetros



Figura 2. Nótese el puente nasal deprimido, maxilar inferior pequeño y frente amplia.

homogéneos y eliminando orina sin cambios en los espacios pararenales, los trayectos vasculares eran de calibre normal y sin adenomegalias significativas.

Se solicita biopsia hepática, al servicio de cirugía pediátrica, encontrando hipoplasia de canalículos biliares, compatible con el síndrome de Alagille. Por otro lado, el servicio de oftalmología confirma presencia de embriotoxon posterior y se solicitan placas radiográficas de la columna vertebral, radio y ulna, sin encontrar alguna alteración.

El niño evoluciona hacia la mejoría con disminución paulatina de las bilirrubinas séricas. BT 5.92 mg/dL, BD 3.93 mg/dL, BI 1.99 mg/dL, por lo cual se decide su egreso para continuar su seguimiento en la consulta externa, con manejo médico multidisciplinario.

## DISCUSIÓN

En este niño, tal como se ha descrito en la literatura, la aparición de las manifestaciones ocurrió entre los 2 y 3 meses de edad: con manifestaciones relacionadas con la colestasis y alteraciones en alfa I antitripsina, aunque también se ha descrito la elevación de la gamma glutamil transpeptidasa, del colesterol y los triglicéridos: que pueden alcanzar concentraciones de 200 mg/dL y de 500 a 2,000 mg/dL respectivamente, y 15% de los pacientes pueden evolucionar a falla hepática.<sup>9,15-17</sup>

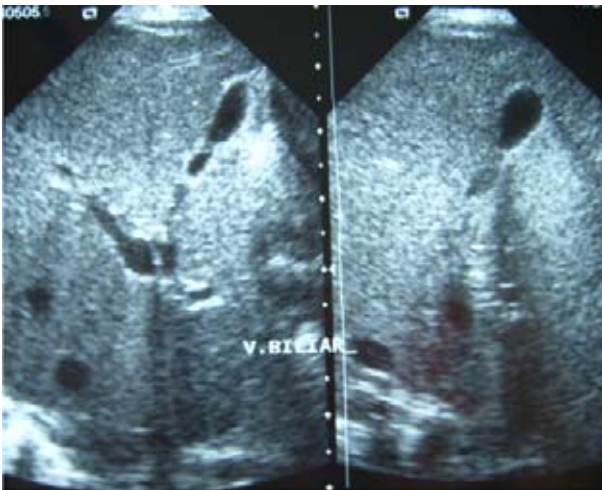
Los criterios diagnósticos propuestos por Alagille et al<sup>2,3</sup> incluyen los siguientes:



**Figura 3.** Obsérvese la hernia umbilical, en la fotografía se aprecia la herida posterior a la toma de biopsia.



**Figura 4.** En la vista se aprecia la deformidad del abdomen, secundaria a la hepatomegalia.



**Figura 5.** El ultrasonido reportó únicamente hepatomegalia sin alteraciones en la vía biliar.

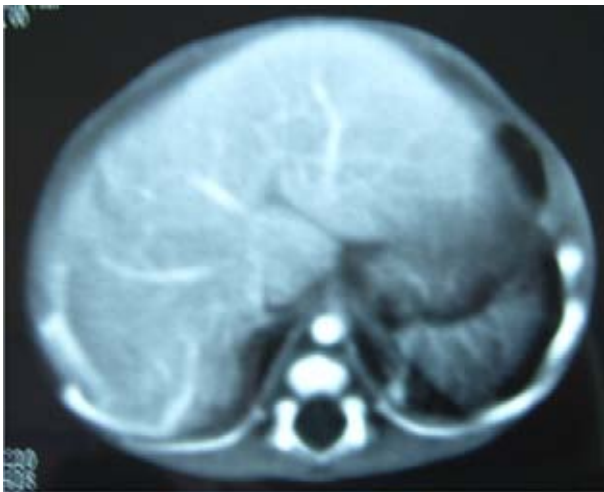


**Figura 6.** El gammagrama reportó retraso en el paso de material hacia el intestino y probable patología inflamatoria de la vía biliar.

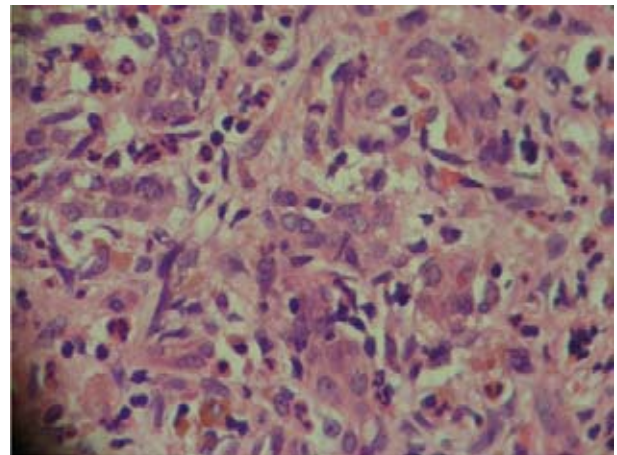
1. El hallazgo histológico de una notoria disminución de los conductos y
2. Tres de cinco de los siguientes datos clínicos:
  - a. Colestasis.
  - b. Anomalías cardíacas (comúnmente atresia pulmonar).
  - c. Anomalías esqueléticas: descritas como vértebras de “mariposa” en imágenes radiográficas (antero-posteriores) del tórax.
  - d. Anomalías oftálmicas comúnmente embriotoxon posterior.
  - e. Rasgos faciales: frente prominente, hipertelorismo, ojos profundos, puente nasal amplio, maxilar inferior pequeño con mentón prognata.

De hecho la tríada característica para hacer el diagnóstico que generalmente se describe es la colestasis, estenosis pulmonar y facies peculiar.<sup>18,19</sup> A estas manifestaciones se han agregado signos secundarios relacionados con la presencia de alteraciones renales, neurovasculares y pancreáticas.<sup>10,15,20,21</sup>

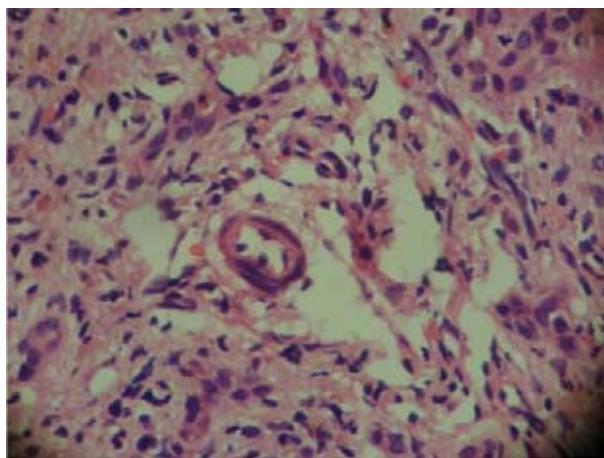
El diagnóstico se dificulta, debido a que estos niños generalmente no tienen todas las alteraciones mencionadas en la descripción original de este síndrome, debido a que las alteraciones cromosómicas que causan esta enfermedad, ocurren en 88% de los casos con mutaciones en el gen JAG 1, mientras que 7% de los casos presentan deleciones.<sup>5,13,14</sup> A este respecto es conveniente mencionar que las anomalías del gen identificado como JAG 1, ocasiona



**Figura 7.** Tomografía computada de abdomen, nótese la hepatomegalia.



**Figura 8.** Nótese la abundancia de fibras colágenas.



**Figura 9.** Nótese la hipoplasia, los conductos biliares con cambio en la citoarquitectura normal del hígado.



**Figura 10.** Nótese el embriotoxon posterior.



defectos congénitos en diversos sistemas: debido a las alteraciones en la diferenciación celular; lo que explica que la estenosis pulmonar esté asociada a la colestasis, a alteraciones estructurales de las vértebras y a defectos oculares, por lo que estos casos pueden además presentar tetralogía de Fallot, síndrome de Alagille o de Jarcho Levin.<sup>13,22</sup>

Estas enfermedades cardíacas se registran en 90-97% de los pacientes con síndrome de Alagille; de ellas la estenosis pulmonar es la más frecuente (67%) en tanto que la tetralogía de Fallot se encuentra en 7 a 16% de los casos. A este respecto, en este caso se registró la presencia de un soplo característico de la persistencia de conducto arterioso, cardiopatía poco frecuente entre las reportadas en este síndrome.<sup>10</sup>

Entre 78 y 89% de los pacientes se registra la presencia de embriotoxon posterior o prominencia de la línea de Schwabe, lo que indica una alteración de la cámara anterior del ojo; otros hallazgos menos frecuentes, son: la afectación del iris por destrucción de la membrana de Descemet y la retinitis pigmentosa.<sup>19,23,24</sup>

En cuanto al sistema óseo, de 33 a 87% de los enfermos presenta malformaciones esqueléticas, como hemihipoplasia de los cuerpos vertebrales, hemivértebras (descritas como vértebras en "mariposa"). Menos frecuentes son las alteraciones costales;<sup>9,15,16,20,25</sup> en este paciente no se presentó ninguno de estos defectos.

En cuanto a las deleciones, en el JAG I se manifiestan clínicamente con falla en el crecimiento y retraso mental profundo, en tanto que las mutaciones se asocian a menos afectación mental.<sup>5,13,14</sup> Nuestro paciente presentó desarrollo psicomotriz normal, únicamente peso bajo para edad.

De acuerdo con la literatura, son menos frecuentes las malformaciones renales descritas como riñones pequeños hiperecoicos, quistes renales, obstrucciones ureteropélvicas, e inclusive acidosis tubular renal, todas ellas en 23 a 74% de los pacientes con síndrome de Alagille,<sup>25-27</sup> también se ha descrito craneosinostosis y accidentes neurovasculares en 15%, lo cual se piensa está en relación con hipertrigliceridemia y aterosclerosis.<sup>10,11,28</sup> En nuestro paciente se encontró embriotoxon posterior, persistencia de conducto arterioso, no se demostró alteraciones neuronales, renales, esqueléticas, sin embargo la fascias, los hallazgos enzimáticos aunado al reporte de biopsia nos permitieron hacer el diagnóstico.

En el presente caso el manejo se hizo en forma multidisciplinaria, debido a las múltiples manifestaciones del síndrome, requiriendo la atención de pediatras dedicados a la gastroenterología, cardiología, cirugía, infectología y el apoyo de especialistas en genética humana. Se le manejó con fórmulas especiales, complejos vitamínicos, ácido ursodesoxicólico y colestiramina, como manejo sintomático, usando dosis ponderales estandarizadas.

El pronóstico de sobrevida en estos niños depende de las malformaciones renales y cardíacas asociadas, aunadas al grado de fibrosis que se presenta en estos pacientes.<sup>29</sup> Hay criterios que se han propuesto para la curación de la enfermedad mediante trasplante hepático: signos de insuficiencia hepática o hipertensión portal severa, afección importante en la calidad de vida ocasionada por el prurito refractario a manejo médico, desnutrición, etc. También están a riesgo de padecer enfermedad cardiovascular por hiperlipemia prolongada, ya que las cirugías de derivación no han mostrado ser tan efectivas como el trasplante.<sup>9,15,17,29,30</sup> La mayoría de los casos no tratados evoluciona a la cirrosis y este hallazgo histopatológico es un signo de mal pronóstico. La sobrevida con lesiones cardíacas se reporta en 40%, mientras que 80% de los casos no las presenta.<sup>11-23</sup>

La experiencia clínica aportada por este caso fue el manejo multidisciplinario, lo que permitió llegar al diagnóstico. Finalmente, cabe mencionar que el hallazgo de hernia umbilical en este niño puede ser una anomalía asociada a este síndrome, aún no descrita.

## Referencias

1. Watson GH, Miller V. Arteriohepatic dysplasia: familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease. *Arch Dis Child* 1973 ;48(6): 459-66.
2. 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.
3. Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Dommergues JP. Syndromic paucity of interlobular bile ductus (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): Review of 80 cases. *J Pediatr* 1987; 110: 195-200.
4. Sherlock S. The syndrome of disappearing intrahepatic bile ducts. *Lancet* 1987; 2: 493-6.
5. Spinner NB, Colliton RP, Crosnier C, Krantz ID, Hadchouel M, Meunier-Rotival M. Jagged mutations in Alagille syndrome. *Hum Mutat* 2001; 17: 18-33.
6. Wu JY, Rao Y. Fringe: Defining borders by regulating the Notch pathway. *Curr Opin Neurobiol* 1999; 9: 537-43.
7. Gray GE, Mann RS, Mitsiadis E, Henrique D, Carcangiu ML, Artavanis-Tsakonas S. Human ligands of the Notch receptor. *Am J Pathol* 1999; 154: 785-794.
8. Mitsiadis TA, Regaudiat L, Gridley T. Role of the Notch signalling pathway in tooth morphogenesis. *Arch Oral Biol* 2005; 50: 137-140.
9. Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, Suchy FJ, Ryckman FC, Perlmutter DH, Sokol RJ. Biliary atresia: current concepts and research directions. *Hepatology* 1996; 23: 1682-1692.
10. Mack CL, Sokol RJ. Unraveling the pathogenesis and etiology of biliary atresia. *Pediatr Res* 2005; 57(5 Pt 2): 87R-94R.
11. Martin SR, Garel L, Alvarez F. Alagille's syndrome associated with cystic renal disease. *Arch Dis Child* 1996; 74(3): 232-5.
12. Lardelli M, Dahlstrand J, Lendahl U. The novel Notch homologue mouse Notch 3 lacks specific epidermal growth factor-repeats and is expressed in proliferating neuroepithelium. *Mech Dev* 1994; 46: 123-136

13. 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.
14. Krantz ID, Colliton RP, Genin A et al. Spectrum and frequency of jagged1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome patients and their families. *Am J Hum Genet* 1998; 62(6): 1361-9.
15. Russo PA, Ellis D, Hashida Y. Renal histopathology in Alagille's syndrome. *Pediatr Pathol* 1987; 7(5-6): 557-68.
16. Schneider BL. Genetic cholestasis syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28: 124-131.
17. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E et al. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 1999; 29: 822-829.
18. Sokol RJ, Heubi JE, Balistreri WF. Intrahepatic "cholestasis facies" is it specific for Alagille syndrome? *J Pediatr* 1983; 103: 205-208.
19. Spinner NB, Krantz ID, Binita MC. MBB Alagille syndrome genetests.org 18 May 2006.
20. 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.
21. Otte JB, de Ville de Goyet J, Reding R et al. Sequential treatment of biliary atresia with Kasai portoenterostomy and liver transplantation: a review. *Hepatology* 1994; 20(1 Pt 2): 41S-48S.
22. Li L, Krantz ID, Deng Y et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet* 1997; 16(3): 243-51.
23. Brodsky MC, Cuniff C. Ocular anomalies in the Alagille syndrome (arteriohepatic dysplasia). *Ophthalmology* 1991; 100: 1767-74.
24. Hingorani M, Nischal KK, Davies A et al. Ocular abnormalities in Alagille syndrome. *Ophthalmology* 1999; 106(2): 330-7.
25. Woolf GM, Vierling JM. Disappearing intrahepatic bile ducts: The syndromes and their mechanisms. *Semin Liver Dis* 1993; 13: 261-275.
26. Marcus N, Teckman JH, Perlmutter D. Alpha 1 antitrypsin deficiency: from genotype to childhood disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 27: 65-74.
27. Arrese M, Ananthanarayanan M, Suchy FJ. Hepatobiliary transport: molecular mechanisms of development and cholestasis. *Pediatr Res* 1998; 44: 141-7.
28. el-Youssef M, Whittington PF. Diagnostic approach to the child with hepatobiliary disease. *Semin Liver Dis* 1998; 18(3): 195-202.
29. Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Heyman MB et al. Variable morbidity in Alagille syndrome: a review of 43 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29(4): 431-7.
30. Kamath BM, Spinner NB, Emmerich KM et al. Vascular anomalies in Alagille syndrome: a significant cause of morbidity and mortality. *Circulation* 2004; 110: 1354-8.

## Correspondencia:

Dr. José Ramón Jiménez Jiménez  
 Hospital General de México O.D.  
 Dr. Balmis Núm. 148  
 Colonia Doctores  
 Delegación Cuauhtémoc 06720  
 Teléfono 5228 9997, Ext. 1213  
 Correo electrónico: jrestumed@hotmail.com