

**CASO 3 -2020:****Síndrome de Alagille durante el embarazo: Reporte
de un Caso**

Recibido: 06/06/2020

Aceptado: 28/10/2020

^{1,3} Sofía Córdoba Vives^{2,3} Manrique Leal Mateos

- ¹ Médico Asistente Especialista Ginecología y Obstetricia, Residente de Servicio de Medicina Materno-Fetal, Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, CCSS, San José, Costa Rica, soficv@gmail.com
- ² Médico Asistente Especialista Medicina Materno Fetal, Servicio de Medicina Materno-Fetal, Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia, CCSS, San José, Costa Rica
- ³ Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

Resumen

El Síndrome de Alagille es una enfermedad inusual de herencia autosómica dominante con afectación multisistémica que por lo general se diagnostica en la infancia y cuya característica principal es la colestasis crónica producto de una disminución en la cantidad de conductos biliares intrahepáticos. Se presenta el caso de una paciente embarazada portadora del síndrome cuyo producto fue diagnosticado prenatalmente con una poliquistosis renal y restricción de crecimiento intrauterino. Se describen los detalles del caso y los resultados tanto perinatales como obstétricos.

Abstract

Alagille Syndrome is an unusual autosomal dominant condition that affects multiple organs and systems. In the majority of the patients it is diagnosed at a young age and its main clinical feature is chronic cholestasis due to bile duct paucity. We present the case of a pregnant woman with this unusual disorder in whom serial fetal sonography revealed renal polycystic disease and fetal growth restriction. We describe the details of the case as well as maternal and fetal outcomes.

Palabras clave

Embarazo, Síndrome de Alagille; colestasis intrahepática.

Key words

Pregnancy; Alagille Syndrome; intrahepatic cholestasis.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Alagille es una enfermedad autosómica dominante que tiene una prevalencia de 1 en 30 000 recién nacidos vivos. Es secundaria a una mutación de los genes JAG 1 y NOTCH 2 y dentro de su caracterización se describe un síndrome colestásico, malformaciones cardíacas y renales, fascies características, malformaciones esqueléticas, entre otras.^{1,2}

Al ser un trastorno autosómico dominante, la probabilidad de herencia es de un 50% cuando uno de los padres se encuentra afectado.² Por tanto, el presente reporte de caso tiene como objetivo la descripción de una paciente embarazada portadora de Síndrome de Alagille y los resultados perinatales y obstétricos que sugerían afectación del feto.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 20 años, primigesta, con diagnóstico desde la infancia de Síndrome de Alagille, antecedente de reparación quirúrgica de una comunicación interauricular a los 2 meses de edad y ausencia congénita de un riñón. La paciente tenía control en gastroenterología desde la infancia por síndrome colestásico crónico, en tratamiento con colestiramina y ursodiol, que decide suspender al quedar embarazada. Fue referida al Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia a las 24 semanas para ser valorada en el Servicio de Medicina Materno Fetal por una sospecha de poliquistosis renal fetal.

En el primer ultrasonido realizado en este centro, se confirma la afección renal y se evidencia una sobrecarga de volumen en atrio derecho y se deja en seguimiento en consultorio de alto riesgo obstétrico por la patología renal fetal y la patología renal fetal y la patología materna de fondo.

La paciente tuvo un control prenatal adecuado, sin alteración importante de los laboratorios y con ácidos biliares en 8.0 mmol/L. En cita de seguimiento, a las 34/7 semanas de embarazo, se determina un peso fetal estimado de 1536 g (Percentil <1 para edad gestacional) con alteración al estudio Doppler, un Índice de Pulsatilidad de la Arteria Umbilical >

Percentil 95 y una Relación Cerebro Placentaria < Percentil 5 asociado a hipertensión materna (PA:149/85 mmHg) por lo que se decide hospitalizar para completar estudios por trastorno hipertensivo del embarazo asociado a Restricción del Crecimiento Intrauterino estadio I (RCIU).

El primer día del internamiento se realizan estudios los cuales confirman una preeclampsia sin criterios de severidad con una relación sFLt-1/PIGF (relación factor soluble de la tirsoinkinasa-1/factor de crecimiento placentario) en 202.2, por lo que se inicia esquema de maduración pulmonar con Dexametasona a dosis de 6 mg I.M cada 12 horas por dos días. Al día 48 horas de internamiento se evidencia deterioro en la función renal, la creatinina se elevó a 1.6 mg/dL, razón por la cual se programa para cesárea al no tener condiciones cervicales favorables.

Es llevada a sala de operaciones el 12 de abril del 2019, para cesárea, la cual se realiza sin complicaciones. Se obtiene una recién nacida femenina viva con un peso de 1460 g, talla: 42 cms, puntaje de Apgar 9 a los 5 minutos. Al examen físico se describen rasgos faciales característicos del síndrome de Alagille e ictericia franca.

La evolución de la paciente en el postoperatorio inmediato fue adecuada y la paciente se egresa a las 48 horas post cesárea con una creatinina control en 0.7 y una elevación discreta de las transaminasas, acorde con su patología hepática de fondo.

Desde su nacimiento la recién nacida se mantuvo en adecuadas condiciones y fue trasladada al Hospital Nacional de Niños estudios complementarios por sospecha de Síndrome de Alagille. En este centro hospitalario se realizó un ecocardiograma postnatal en el cual documentaron estenosis proximal de ambas ramas pulmonares sin otras alteraciones estructurales. Se le realizó también ultrasonido de cerebro el cual se reportó sin alteraciones y se realiza ultrasonido de abdomen en el cual se corrobora la presencia de poliquistosis renal bilateral y ectasia pielocalicial bilateral.

Se describe la presencia de xantomas a nivel de miembros superiores y a nivel facial. Las pruebas de función hepática evidenciaron un patrón colestásico franco. En el Hospital Nacional de Niños se le toma una biopsia de hígado la cual reporta hallazgos sugestivos de hepatitis crónica por CMV con inflamación portal, sin embargo, el patólogo no logra visualizar suficientes espacios porta para determinar escasez de conductos biliares y reporta que en contexto de paciente pretérmino, podría esperarse una escasez de los mismos.

DISCUSION

Tradicionalmente los criterios diagnósticos del síndrome incluían evidenciar por medio de una biopsia hepática una disminución en la cantidad de conductos biliares, más la presencia de tres de las características clínicas; sin embargo, la última actualización del diagnóstico del síndrome no considera necesaria la biopsia hepática. Actualmente, si un paciente cumple con dos de los criterios clásicos para el diagnóstico del síndrome y además tiene el antecedente de un familiar de primer grado con la enfermedad, el diagnóstico puede realizarse sin necesidad de toma de biopsia hepática.²

Entre los hallazgos característicos de la enfermedad, se encuentra la estenosis periférica de las arterias pulmonares, este hallazgo se consideró en algún momento como la alteración cardíaca más frecuente de los pacientes portadores del síndrome. Otras malformaciones cardíacas asociadas al Síndrome de Alagille son la Tetralogía de Fallot, defectos a nivel del septo interventricular, anomalías del retorno venoso, coartación de aorta e hipoplasia ventricular derecha.³

Las malformaciones renales estructurales se han reportado hasta en un 30% de los pacientes portadores del síndrome y estas incluyen quistes renales, riñones hiperecogénicos y disminuidos de tamaño o alteraciones funcionales como la acidosis tubular renal que se reporta hasta en un 39% de los casos.⁴

Se reporta que solo un 16% de los individuos

afectados cursa con restricción del crecimiento intrauterino³, sin embargo, una gran proporción de estos individuos (50 a un 90%) tienen alteraciones del crecimiento en la vida post natal.⁴ La causa del retraso en el crecimiento en la infancia en este grupo de pacientes se encuentra parcialmente comprendida, sin embargo se cree tiene relación con la colestasis crónica.⁵

La colestasis es una de las manifestaciones mas frecuentes. Según la literatura, la mayoría de los portadores de le enfermedad cursan con aumento en la GGT, hiperbilirrubinemia, elevación de ácidos biliares, triglicéridos y colesterol. Las manifestaciones clínicas de estas alteraciones de laboratorio se manifiestan durante la infancia como ictericia, prurito intenso y la presencia de xantomas, los cuales se describen principalmente a nivel de superficies extensoras de las extremidades. La afectación hepática tiene como consecuencia que estos individuos tengan falla para progresar debido a malabsorción de las grasas.^{6,7} La colestasis crónica además se asocia a prurito, que con frecuencia se manifiesta desde temprana edad.⁸ Los xantomas tienen una asociación directa con los niveles de colesterol y aparecen con concentraciones entre los 1000 mg/dL to 2000 mg/dL, se reporta que desaparecen con el transcurso de los años o una vez que la colestasis mejore.⁸

Hasta un 31% de los pacientes portadores del síndrome pueden llegar a requerir trasplante hepático. Las indicaciones para el trasplante incluyen prurito severo, colestasis persistente e hipertensión portal.⁸ Es importante tomar en cuenta que un porcentaje importante de pacientes pueden cursar con hipertensión portal a pesar de que mejore la colestasis durante la infancia, esta fase de hipertensión portal es la que tiene mayor asociación con ascitis y la necesidad de trasplante hepático en la infancia. Según un estudio multicéntrico observacional reciente, solo un 25% de los pacientes con diagnóstico de síndrome de Alagille llegan a la vida adulta sin requerir trasplante hepático.⁹

Existen pocos reportes en la literatura de embarazos exitosos en pacientes con Síndrome de Alagille, y la mayor parte de las recomendaciones actuales provienen de reportes de casos. Una consideración

importante es el grado de disfunción hepática que tenga la paciente, ya que, durante el embarazo, debido a los cambios fisiológicos, esta puede empeorar.¹⁰ Sabemos que la elevación de ácidos biliares puede asociarse con efectos perinatales adversos en el embarazo, razón por la cual es importante que estas pacientes se mantengan con tratamiento con ácido ursodeoxicólico para evitar que los niveles de ácidos biliares aumenten a niveles que pueden ser perjudiciales para el feto. Otro factor importante que puede asociarse a efectos perinatales y maternos adversos es el grado de afectación cardíaca que tenga la paciente portadora del síndrome.¹⁰

Al ser una patología de herencia autosómica dominante, la posibilidad de la herencia es de un 50% cuando el padre o la madre son portadores del síndrome. Por lo tanto se considera que toda paciente portadora del Síndrome debería recibir consejería preconcepcional. En los lugares en donde está disponible, al quedar embarazadas, a estas pacientes se les ofrece diagnóstico prenatal durante el I trimestre y biopsia de vellosidades coriales o amniocentesis más adelante para evaluar la posibilidad de terminación del embarazo si se determina que el feto es portador de la enfermedad.¹⁰

CONCLUSIONES

El diagnóstico prenatal del síndrome en este feto se sospechó debido al retraso en el crecimiento intrauterino y a la poliquistosis renal. El diagnóstico se confirmó postnatalmente por la presencia de varios criterios clínicos: las fascias características, la presencia del patrón colestásico, la poliquistosis renal bilateral y la estenosis proximal de las arterias pulmonares. Estos hallazgos, en el contexto de una paciente con un familiar de primer grado con diagnóstico de Sd. Alagille confirman que la recién nacida también padece de la enfermedad.

Esta paciente desarrolló preeclampsia con criterios de severidad a la semana 34 de gestación, el criterio de interrupción fue la lesión renal aguda, en el contexto de una paciente monorena. Al revisar la literatura ninguno de los casos reportados se complicó con algún trastorno hipertensivo.

En Costa Rica la legislación no permite la terminación

electiva del embarazo y el diagnóstico durante el primer trimestre por técnicas invasivas es limitado. Consideramos como punto importante recalcar que esta paciente, teniendo conocimiento de su enfermedad de fondo, no recibió una consejería preconcepcional ni genética adecuada, la paciente no utilizaba ningún método anticonceptivo ni tenía noción de que el embarazo podía alterar significativamente su enfermedad de fondo, evidenciando deficiencias serias en consejería genética y prenatal en nuestro país.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. JFischetto, R. et al. Alagille Syndrome: A Novel Mutation in JAG1 Gene. *Front. Pediatr.* 7, 199 (2019).
2. Chitayat, D., Kamath, B. & Saleh, M. Alagille syndrome: clinical perspectives. *TACG Volume* 9, 75–82 (2016).
3. Albayram, F., Stone, K., Nagey, D., Schwarz, K. B. & Blakemore, K. Alagille Syndrome: Prenatal Diagnosis and Pregnancy Outcome. *Fetal Diagn Ther* 17, 182–184 (2002).
4. Spinner, N. B., Gilbert, M. A., Loomes, K. M. & Krantz, D. Alagille Syndrome. 20.
5. Kamath, B. M. et al. Quality of Life and Its Determinants in a Multicenter Cohort of Children with Alagille Syndrome. *The Journal of Pediatrics* 167, 390-396.e3 (2015).
6. Kamath, B. M. Consequences of JAG1 mutations. *Journal of Medical Genetics* 40, 891–895 (2003).
7. McElhinney, D. B. et al. Analysis of Cardiovascular Phenotype and Genotype-Phenotype Correlation in Individuals With a JAG1 Mutation and/or Alagille Syndrome. *Circulation* 106, 2567–2574 (2002).
8. Mitchell, E., Gilbert, M. & Loomes, K. M. Alagille Syndrome. *Clinics in Liver Disease* 22, 625–641 (2018).
9. Kamath, B. M. et al. Outcomes of Childhood Cholestasis in Alagille Syndrome: Results of a Multicenter Observational Study. *Hepatol Commun* 4, 387–398 (2020).

10. Ferrarese, A., Senzolo, M. & Burra, P. Successful pregnancy in Alagille Syndrome. *Digestive and Liver Disease* 47, 86–87 (2015).

Diagramación

Ing. Cristel Rojas Cavallini
Universidad de Costa Rica