

ARTÍCULO  
ORIGINAL

Dra. Marlene A. Ruiz-Castillo,<sup>1</sup>  
 Dr. Fernando Michel-Penichet,<sup>1</sup>  
 Dr. Roberto Cervantes-  
 Bustamante,<sup>1</sup>  
 Dra. Flora Zarate-Mondragón,<sup>1</sup>  
 Dr. Norberto Mata-Rivera,<sup>1</sup>  
 Dra. Erika Montijo-Barrios,<sup>1</sup>  
 L.N. Margarita García-Campos,<sup>1</sup>  
 Dr. Jaime A. Ramírez-Mayans.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Gastroenterología y  
 Nutrición Pediátrica del  
 Instituto Nacional de Pediatría,  
 Secretaría de Salud, México.

## Correspondencia

Dra. Marlene Ruiz-Castillo.  
 Insurgentes Sur 3700-C,  
 Col. Insurgentes Cuicuilco,  
 Delegación Coyoacán,  
 México, D.F., C.P. 04530.

## Síndrome de Alagille: informe de 12 casos en el Instituto Nacional de Pediatría

## RESUMEN

El síndrome de Alagille es un trastorno genético complejo de carácter autosómico dominante, de expresión variable. Se presenta aproximadamente en 1/100,000 nacidos vivos sin predominio de género. Se han descrito varias mutaciones, de las cuales de 50% a 70% son esporádicas o de novo y cerca de 30% a 50% son hereditarias. Este síndrome se define como la asociación de *colestasis* crónica por hipoplasia de vías biliares intrahepáticas, la cual se presenta en episodios recurrentes que se inician en el periodo neonatal o después. Asimismo, está asociada a otras alteraciones como son: facies característica, anomalías cardíacas, oftálmicas y vertebrales. Aproximadamente, 15% de los pacientes evolucionarán a una enfermedad hepática severa y requerirán trasplante hepático. De los 12 casos estudiados, la edad promedio al diagnóstico fue de 20 meses; seis fueron del género femenino. Los criterios mayores frecuentemente encontrados fueron escasez de conductos biliares, facies característica y alteraciones cardíacas en todos los casos, mientras que las vertebrales estuvieron presentes en cinco y las oculares en dos. Las pruebas de excreción hepática, colesterol y triglicéridos estuvieron elevadas en la mayor parte de los pacientes. El pronóstico a largo plazo depende de la severidad de la enfermedad hepática y las malformaciones asociadas. Su manejo debe ser multidisciplinario.

**Palabras clave:** colestasis, síndrome de Alagille, escasez de conductos biliares, hipoplasia de vías biliares.

## ABSTRACT

Alagille's syndrome is a complex genetical disorder, autosomal and dominant of variable expression. It is found in approximately 1/100,000 born alive without gender predominance. Several mutations have been described, of which 50%-70% are sporadic or de novo and almost to 30%-50% are hereditary. This syndrome is defined as the association of chronic cholestasis due to intrahepatic biliary duct hypoplasia, that occurs in recurrent episodes that begin in neonatal period or afterwards associated to other disorders that define the syndrome. The associated malformations to Alagille's syndrome are cardiac, ophthalmic, characteristic facies, and vertebral deformities. Approximately 15% of all patients will evolve to severe liver disease and will require liver transplantation. From 12 studied cases, the average age at diagnosis was 20 months, of which 6 were female. Most frequent major criteria were biliary duct paucity characteristic facies and cardiac disorders, in all cases, meanwhile vertebral deformities were found in three cases and ophthalmic in two cases. Long term prognosis depends on liver disease severity and associated malformation. The management must be multidisciplinary.

**Key words:** cholestasis, Alagille's syndrome, biliary duct hypoplasia.

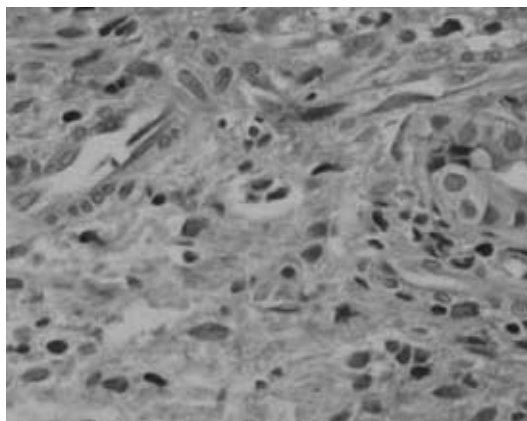
## Introducción

El síndrome de Alagille se define como una colestasis crónica por hipoplasia de vías biliares intrahepáticas que se presenta con episodios recurrentes, asociado a otras malformaciones. Es un trastorno genético de tipo autosómico dominante con expresión variable, cuyo gen defectuoso es el Jagged 1 del cromosoma 20p12 (JAG1).<sup>1,2,3,4</sup> Fue descrito por Mc Mahon en 1949,<sup>5</sup> pero fueron Watson y Miller, en 1973, quienes publicaron las características faciales, sin embargo, fue hasta 1975 que Alagille demostró los cambios histológicos y la asociación sindrómica con otras manifestaciones clínicas. En 1984, Shulman encontró cinco pacientes afectados en tres generaciones, pero fue en 1989 cuando Schnittger localizó la alteración genética en el cromosoma 20. Su prevalencia es de 1/100,000 nacidos vivos;<sup>1,2,3</sup> ambos géneros están afectados por igual. Existen criterios mayores y menores para establecer el diagnóstico de síndrome de Alagille. Entre los criterios **mayores**:

- 1.- *Colestasis crónica* asociada a paucidad ductal (más de la mitad de espacios porta sin ductos biliares) o ausencia de ductos biliares intrahepáticos en la biopsia hepática. (**Imagen 1**).
- 2.- *Facies peculiar* (hipertelorismo, frente amplia, mentón prominente, ojos hundidos, nariz bulbosa en silla o recta). (**Imagen 2**).
- 3.- *Anomalías vertebrales* (vértebras en mariposa), principalmente en las vértebras torácicas. (**Imagen 3**).
- 4.- *Embriotoxon ocular posterior* (prominencia de la línea de Schwalbe's (**Imagen 4**) y con menor frecuencia exotropía, pupila ectópica, banda queratósica y alteraciones del cristalino).
- 5.- *Cardiopatía congénita*, sobre todo estenosis arterial pulmonar periférica y otras menos frecuentes como tetralogía de Fallot (de 7% a 9%),<sup>2</sup> PCA, CIV, CIA, atresia pulmonar, coartación aórtica, incluso, se han reportado algunas anomalías vasculares sistémicas como estenosis de la arteria renal o carotídea.<sup>4</sup>

Pueden existir otras anomalías, consideradas como **menores**: xantomas secundarios a la colestasis cuando los niveles de colesterol son mayores a 500 mg/dl, los cuales pueden encontrarse en zonas de flexión de los dedos, palmas, cuello, región inguinal, hueco poplíteo; peso y talla bajos, infecciones pulmonares recurrentes, insuficiencia pancreática, hipotiroidismo, anomalías vasculares (Enfermedad de Moya, alteraciones de los radicales venosos portales intrahepáticos, anomalías vasculares cerebrales con riesgo de hemorragia intracraneal). Alteraciones neurológicas (neuropatía periférica secundaria a déficit de Vitamina E), hipogonadismo y

pubertad retrasada, retardo mental, voz atiplada-ronca. Alteraciones renales (nefrolitiasis, defectos en la concentración, hipoplasia, duplicidad, quistes, riñón único, pelvis bífida, riñón ectópico, insuficiencia renal y nefropatía túbulo intersticial).<sup>1,2,4,6</sup> El diagnóstico definitivo se establece mediante la biopsia hepática (percutánea o a cielo abierto) en un mínimo de 20 espacios porta, encontrando una relación entre el número de conductos biliares y en el de espacios porta menor de 0.4 (normal es de 0.9 a 1.8), se puede encontrar fibrosis de grado variable.<sup>1,2,4,6,7,8</sup> El diagnóstico se basará en la presencia de tres criterios mayores (**forma incompleta**) o de cuatro



**Imagen 1.** Biopsia hepática mostrando ausencia de ductos biliares en el espacio porta con tinción de CK7 (citokeratina 7).



**Imagen 2.** Facies característica de Síndrome de Alagille, (destaca la frente amplia y el hipertelorismo).

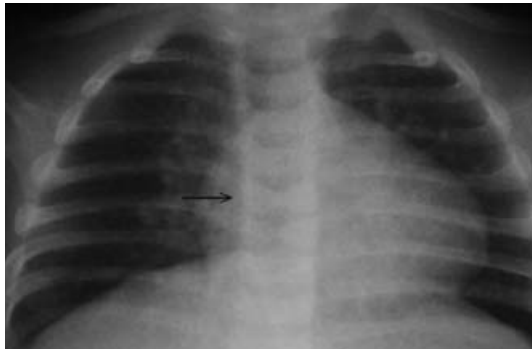


Imagen 3. Vértebras en alas de mariposa.

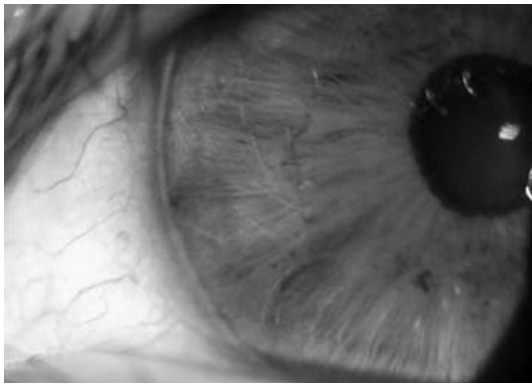


Imagen 4. Embriotoxon ocular (unión del iris a la membrana de Descemet).

(forma completa).<sup>5</sup> También puede utilizarse para el diagnóstico un análisis de secuencia del JAG1 tanto DNA como mRNA, detectando mutaciones en cerca de 70% de los individuos con síndrome de Alagille.<sup>8</sup>

## Objetivo

Dar a conocer 12 casos de síndrome de Alagille, sus manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio, gabinete e histológicos, así como una revisión de la literatura.

## Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de una serie de 12 casos de pacientes con síndrome de Alagille con edad comprendida desde la etapa de recién nacido hasta los 18 años, atendidos en el servicio de Gastroenterología y Nutri-

ción del Instituto Nacional de Pediatría de la Secretaría de Salud, entre octubre de 1999 y noviembre de 2005.

Se revisó el expediente clínico completo, pero para fines de este estudio sólo se revisaron las siguientes variables: edad al diagnóstico en meses, género, peso, talla, manifestaciones clínicas (facies, hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia, prurito, xantomas, soplo cardíaco, alteraciones oculares, retardo psicomotor), exámenes de laboratorio al ingreso (bilirrubinas totales, directa e indirecta, colesterol y triglicéridos, gammaglutamil transpeptidasa [GGT], fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa [AST], alanino aminotransferasa [ALT], estudios de gabinete (ultrasonido renal, radiografías de columna cervical-torácica y lumbo-sacra) y biopsia hepática. Para su análisis, se utilizó el programa estadístico SPSS 11.0. Asimismo, se realizó análisis descriptivo. Las variables continuas se analizaron con medidas de tendencia central (media, desviación estándar) y las variables discretas se presentaron en números absolutos, mientras que los porcentajes y los resultados en tablas.

## Resultados

De los 12 pacientes estudiados, el rango de edad fue de dos a 74 meses con una media de 20 y una desviación estándar de 21.91; seis fueron del género femenino. Las manifestaciones clínicas, hallazgos de gabinete y de biopsia hepática se muestran en los **Cuadros 1 y 2**, mientras que las alteraciones en laboratorio se muestran en el **Cuadro 3**.

## Discusión

El síndrome de Alagille es un trastorno genético hereditario de carácter autosómico dominante, de expresión variable, cuyo gen defectuoso es el JAG1 que se localiza en el cromosoma 20. El JAG1 codifica a un receptor NOTCH que es un ligando importante en interacciones de célula a célula. Durante la embriogénesis, el JAG1 se expresa principalmente en el aparato cardiovascular, en el hígado y en otras estructuras de origen mesenquimatoso; está asociado a vasos sanguíneos, lo que sugiere que la variedad de condiciones asociadas no son una casualidad.<sup>2</sup> Por otro lado, se han descrito varias mutaciones, de las cuales entre 50% y 70% son esporádicas o mutaciones *de novo*, y de 30% a 50% son hereditarias; en ninguno de los 12 pacientes se encontraron antecedentes hereditarios, por lo cual todos son consideradas como mutación *de novo*. La edad promedio al diagnóstico fue de 20 meses, lo cual no va de acuerdo con lo reportado por Alagille y cols.,<sup>8</sup> ya que de 45% a 75% de los casos presentan ictericia temprana y 100% de los casos la tienen antes de los dos años de vida<sup>7</sup> y en esta serie hubo casos que se

**Cuadro 1. Manifestaciones clínicas  
Criterios mayores**

Alteraciones mayores	No	%
Facies característica	12	100%
Escasez de conductos biliares	12	100%
Soplo cardiaco	12	100%
Colestasis crónica	9	75%
Vértebra en ala de mariposa	5	41.7%
Embriotoxon posterior	2	16.7%

**Cuadro 2. Manifestaciones clínicas  
Criterios menores**

Alteraciones menores	No	%
Detención de peso y talla	12	100%
Hepatomegalia	11	91.7%
Prurito	10	83.3%
Ictericia	9	75%
Alteraciones renales y/o tubulares	7	58.3%
Retardo mental	5	41.7%
Xantomias	4	33.3%
Esplenomegalia	3	25%

**Cuadro 3. Resultados de laboratorio elevados**

	No	%
Colesterol	12	100%
Alanino-amino transferasa	12	100%
Aspartato-amino transferasa	12	100%
Fosfatasa alcalina	11	91%
Gammaglutamil transpeptidasa	11	91%
Triglicéridos	10	83%
Bilirrubina directa	9	75%

diagnosticaron hasta los 74 meses de vida. Respecto al género se presentó con la misma frecuencia, lo cual va de acuerdo con lo publicado por otros autores,<sup>7</sup> y en relación con las manifestaciones clínicas, los hallazgos de gabinete y la biopsia hepática, 10 pacientes tuvieron la forma completa del síndrome con más de cuatro criterios mayores y en dos casos fueron de la variedad incompleta, aunque todos contaban con criterio histológico de paucidad ductal con una relación entre el número de conductos biliares y el de espacios porta menor de 0.4.

Los criterios mayores encontrados con mayor frecuencia fueron escasez de conductos biliares, facies característica y alteraciones cardiacas en todos los casos, mientras que las alteraciones vertebrales estuvieron presentes en cinco y las oculares en dos (embriotoxon posterior), a diferencia de lo reportado por Tolia V y cols., referido por Walker, quien lo encontró hasta en 89% de los casos.<sup>4</sup> Otras manifestaciones clínicas asociadas fueron detención de peso y talla en los 12 casos, lo cual se debe a un incremento en la resistencia a la hormona del crecimiento asociada a niveles elevados de su proteína fijadora;<sup>9</sup> el prurito intenso se presentó en 10 casos, el cual es secundario a la colestasis por el depósito de pigmentos biliares a nivel del tejido celular subcutáneo y que generalmente se presenta después del sexto mes de vida.<sup>4</sup>

El resto de los signos y los síntomas puede observarse en el **Cuadro 2**, sin olvidar que la facies característica puede no estar presente durante los primeros meses de vida, y por lo tanto, retrasar el diagnóstico. En el **Cuadro 3**, se puede ver que, en casi todos los pacientes, las pruebas de excreción estuvieron alteradas, lo cual va de acuerdo con lo reportado en la literatura mundial por autores, como el propio Alagille, en una serie de 80 pacientes,<sup>8</sup> así como por Emerick y cols., en 92 casos.<sup>10</sup> El colesterol y los triglicéridos estuvieron frecuentemente elevados, lo cual explica el desarrollo de xantomatosis.<sup>4</sup> El daño neurológico se encontró en 58%, el cual se debe al impacto de la hepatopatía crónica sobre el desarrollo del sistema nervioso central y al déficit de vitaminas liposolubles, principalmente A y E.<sup>4</sup> Las alteraciones renales se presentaron en 41%, desconociéndose el mecanismo de producción.<sup>4</sup>

El tratamiento se deberá enfocar al manejo de la colestasis, con el uso de citoprotectores, como el ácido ursodesoxicólico a una dosis de 15-30 mg/kg/día, el cual ha demostrado que disminuye las cifras de ALT y los niveles de colesterol, por lo tanto, mejora el prurito.<sup>11</sup> También está indicado el uso de otros coleréticos como: colestiramina 240 mg/kg/día, fenobarbital 3-5 mg/kg/día y rifampicina por ciclos cortos. Se debe mantener la piel hidratada con emolientes como tratamiento del prurito y tomar en cuenta medidas como el corte de uñas para evitar las lesiones producidas por rasgado. La terapia con antihistamínicos puede proveer cierto alivio. El prurito intratable continúa siendo una indicación para

transplante hepático en pacientes refractarios. El manejo de la desnutrición y/o la detención de peso y talla, deberá incluir un soporte nutricional donde se proporcione un adecuado aporte de energía, así como la suplementación de vitaminas liposolubles (A,D,E,K). Existe una mala absorción de ácidos grasos de cadena media, por lo que las fórmulas infantiles suplementadas con triglicéridos de cadena media tienen ventajas nutricionales debido a la facilidad con la que se absorben. El transplante hepático se reserva para aquellos pacientes que desarrollan cirrosis con insuficiencia hepática o aquellos que presentan prurito incoercible.<sup>2,4,5,7,12,13,14</sup>

El pronóstico del paciente con síndrome de Alagille a largo plazo depende de la severidad de la enfermedad hepática y las malformaciones asociadas; en la mayor parte de los casos es bueno, con una supervivencia entre 50% y 85% en la etapa de adulto, aún sin transplante hepático.<sup>2</sup> De 21% a 31% de los pacientes requieren a los 19 años de vida de un transplante hepático, siendo las principales indicaciones falla hepática, hipertensión portal refractaria, fracturas óseas, prurito incoercible y xantomatosis.<sup>2</sup> Sin embargo, hasta 15% de los pacientes desarrollan en la vida adulta complicaciones tales como hepatocarcinoma, insuficiencia pancreática exócrina, fibrosis hepática con hipertensión portal e insuficiencia hepatocelular, y en algunos casos, pueden presentar insuficiencia renal, hipotiroidismo y retraso mental.<sup>2,4,7,15</sup>

Por lo tanto, en todo paciente con síndrome de Alagille, el manejo debe ser multidisciplinario estando a la cabeza el gastroenterólogo pediatra, el cual llevará a cabo un estudio integral, que incluya exploración física completa, estudios de laboratorio (pruebas de funcionamiento hepático completas, tiempos de coagulación, colesterol y triglicéridos), exámenes de gabinete (radiografía de tórax y de columna, electrocardiograma, ecocardiograma), biopsia hepática para histología y valoración por neurólogo, oftalmólogo, cardiólogo, nefrólogo, genetista y licenciado en nutrición. El manejo integral de dichos pacientes permitirá establecer diagnósticos oportunos e impactar de manera positiva en su calidad de vida.

## Bibliografía

- 1.-Cavataio F, Guandalini S. Jaundice in the newborn and young infant. *Essential Pediatric Gastroenterology, Hepatology, & Nutrition*. Mc Graw Hill, 2005; 1<sup>a</sup> edition, chapter 8<sup>th</sup>; Pgs: 111-22.
- 2.-Suchy FJ. Alagille Syndrome. *Liver Disease in Children*. Lipincott Williams&Wilkins 2001, 2th Edition. Chapter 15<sup>th</sup>; Pgs 327-42.
- 3.-Lykavieris P, Crosnier C, Trichet C, Meunier-Rotival M, Hadchouel M. Bleeding Tendency in Children With Alagille Syndrome. *Pediatrics* 2003;111:167-70.
- 4.- Walker WA , Durie PR, Hamilton JR, Smith JAW, Watkins JB. The Liver (Disorders of the biliary tract (Intrahepatic Bile Ducts)) Chapter 53.1 *Pediatric Gastrointestinal Disease (Pathophysiology. Diagnosis. Management.)* 2000, Third edition. Págs. 895-914.
- 5.-Mc Mahon (H.E) et Thanhauser (S.J.). Biliary xanthomatosis (Xanthomatous biliary cirrhosis). *Ann intern Med* 1949;30:121.
- 6.-Wyllie R MD, Hyams JS MD, Atresia Biliar y trastornos de las vías biliares. *Gastroenterología Pediátrica* 2001 Mc Graw-Hill. 2nd edición, capítulo 48. Pgs 637-46.
- 7.-Scheimann A, MD, Alagille Syndrome. *E-Medicine* 2005: 1-10.
- 8.-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.
- 9.-Bucvalas JC, Horn JA, Carlsson L, Balisteri WF, Chernausk SD. Growth hormone insensitivity associated with elevated circulating growth hormone-binding protein in children with Alagille syndrome and short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1477-82.
- 10.-Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DA. Features of Alagille syndrome in 92 patients: Frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 1999;29(3):822-29.
- 11.-Balistreri W.F, Setchell KDR, Ryckman FC. Ursodeoxycholic acid study group. Bile acid therapy in pediatric liver disease. London Kluwer Academic 1993;12:271-82.
- 12.-Alagille D. Management of paucity of interlobular bile ducts. *J Hepatol* 1985;1:561-5.
- 13.-Reichen J. Pharmacologic treatment of cholestasis. *Semin Liver Dis* 1993;13:302-15.
- 14.-Cardona J, Houssin D, Gauthier F, Devictor D, Losay J, Hadchouel M et al. Liver transplantation in children with Alagille syndrome - A study of twelve cases. *Transplantation* 1995;60:339-42.
- 15.-Adams PC. Hepatocellular carcinoma associated with arteriohepatic dysplasia. *Dig Dis Sci* 1986;31:438-42.