



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

11237

57

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

“EXPERIENCIA DE 20 AÑOS DEL
SINDROME DE ALAGILLE EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE :
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A .
DRA. FLOR BUSTAMANTE HERNANDEZ

ASESOR DE TESIS DR EUSTORGIO S GARCIA CARDENAS



MEXICO, D F

SEPTIEMBRE DEL 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

"EXPERIENCIA DE 20 AÑOS DEL SÍNDROME DE ALAGILLE EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO"


AUTOR DE TRABAJO DE TESIS

DRA. FLOR BUSTAMANTE HERNÁNDEZ
Residente de Pediatría Médica
del Hospital Infantil de México
"Federico Gómez"

ASESOR DE TESIS



DR. EUSTORGIO SANTIAGO GARCÍA CÁRDENAS
Médico Adscrito al Servicio de Gastroenterología y Nutrición
del Hospital Infantil de México
"Federico Gómez"



SUBDIVISIÓN DE INVESTIGACIONES
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA



HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
"FEDERICO GÓMEZ"

SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

2002

AGRADECIMIENTOS

Por todo lo que he sido, soy y seré, doy gracias a mi Señor Dios y Jesús Cristo que nunca me han abandonado, aún en la adversidad y en la desesperación

todo mi esfuerzo especialmente dedicado a mi madre quien me ha enseñado
a trabajar con amor y constancia

mi agradecimiento a mis hermanos que me mostraron el ejemplo de la
solidaridad y de la equidad

y mi gratitud a todos mis profesores que me llevaron por el camino de la
sabiduría

ÍNDICE

I	Antecedentes	1
II	Justificación	8
III.	Objetivo General	8
IV.	Matenal y Métodos	
	a) Diseño	9
	b) Población de estudio	9
	c) Captación de información	9
	d) Criterios de inclusión	10
	e) Definiciones operacionales	10
	f) Análisis estadístico	11
V.	Resultados	12
VI.	Discusión	16
VII.	Conclusiones	18
VIII.	Bibliografía	20
IX	Anexos	22

I. ANTECEDENTES

a) DEFINICIÓN

El Síndrome de Ausencia de Conductos Interlobulares Biliares o atresia de vías biliares intrahepática (Síndrome de Alagille {SAG}) es un desorden con herencia autosómica dominante con un fenotipo variable

Fue descrito por primera vez por Alagille et al en 1969 y Watson y Miller en 1973⁽¹⁾. Es definido clínicamente por la asociación de por lo menos tres de cinco características mayores (colestasis crónica, cardiopatía congénita, vertebras en mariposa, embriotoxón posterior y facies característica) y genéticamente por la mutación en el gen Jagged 1

Es una de las más comunes etiologías de colestasis e ictericia en el periodo neonatal y debe ser distinguido de la atresia biliar y de la falta de conductos biliares no sindrómica⁽²⁾

b) GENÉTICA

Es una de las 5 causas más comunes de colestasis crónica en la infancia⁽³⁾, con una incidencia de 1 en 100 000 nacidos vivos sin predominio de género. En 1997, se demostró que mutaciones dentro del gen JAGGED 1 (JAG1) el cual codifica a un ligando para el receptor NOTCH, es una causa del síndrome^(2,4,5,6)

El JAG 1 es una proteína en la superficie celular que funciona como un ligando para el receptor transmembrana del NOTCH, el cual es una señalización molecular clave para la diferenciación y proliferación celular. Está ubicado en el cromosoma 20 banda p12

El JAG1 es expresado en el tracto de salida cardiaco, en la arteria pulmonar, en arterias mayores (aorta, arterias iliacas y vertebrales), en la vena porta, en el tejido óptico (en la región del cuerpo ciliar antes de ser morfológicamente distinguible en la retina y en el iris), en los arcos branquiales, en el meta y mesonefros, en el páncreas, en el mesocardio, en las ramas bronquiales, en el tubo neural y en la placa ductal del hígado. Dicha placa se forma alrededor de las ramas de la vena portal y es subsecuentemente remodelada para producir la arquitectura ductal biliar⁽⁴⁾

Es posible que la pérdida de los conductos biliares no sea el resultado de una formación anormal de estos sino a una agresión posterior que afecte su integridad, por una haploinsuficiencia del JAG1 en el epitelio de los conductos biliares⁽⁴⁾. La frecuencia de nuevas mutaciones es alta (15 al 50%)^(1,6)

Hay una marcada heterogeneidad en la expresión clínica incluso dentro de la misma familia, implicando por lo tanto a otros modificadores genéticos. Por esto, el consejo genético es difícil por la variabilidad de expresión y penetrancia de la enfermedad hepática y de las anomalías asociadas⁽⁷⁾

c) PATOLOGÍA HEPÁTICA

Histológicamente se define como un decremento del número de conductos biliares interlobulares con respecto al número de tractos portales (< 0.4 ductos biliares por zona portal, siendo lo normal un conducto por zona portal), de evolución progresiva y a menudo no es evidente en el periodo neonatal⁽²⁾

En el tracto portal, el radio de los conductos biliares puede ser normal al nacimiento (histológica e inmunohistoquímicamente) e incluso en algunos casos puede estar incrementado el número de conductos, especialmente en los sitios con inflamación⁽²⁾

Una característica del SAG es la progresión a cirrosis biliar a pesar de la ausencia de conductos, con retención de toxinas (el desarrollo de fibrosis esta presente en el 10 al 20% de los pacientes) ⁽²⁾

La biopsia percutánea hepática es un método que lleva a un rápido diagnóstico, es segura y efectiva⁽⁶⁾ pero la heterogenicidad de la ausencia de conductos hace difícil el diagnóstico del SAG a una edad temprana. Esta variabilidad en los resultados histológicos, generalmente durante el primer año de vida, requiere de una cuidadosa evaluación.

d) MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SAG es evidente en los primeros 3 meses de vida en pacientes sintomáticos, pero la extrema variabilidad de las manifestaciones clínicas y la incompleta penetrancia del síndrome obscurece el diagnóstico⁽²⁾

La significancia clínica del SAG puede ser subestimada por la relativa baja progresión hacia la falla hepática y el relativo corto seguimiento de los pacientes, considerándose así como un "síndrome benigno de la colestasis intrahepática" ⁽⁶⁾

Para el diagnóstico del SAG se requieren solo 3 de los 5 criterios mayores o dos criterios mayores más la historia familiar positiva para SAG^(8,9). Los criterios clínicos mayores son

1. d. 1. Colestasis Crónica ^(2, 5,7,8,9)

El grado de enfermedad hepática no se correlaciona con la severidad de otras manifestaciones sistémicas. Los hallazgos de laboratorio más comunes son la elevación sérica de los ácidos biliares, de bilirrubina conjugada, de fosfatasa alcalina, de gamaglutamilo

transpeptidasa y de aminotransferasas (mas de 10 veces su valor normal), pero en general la función de síntesis esta conservada

La colestasis crónica es manifestada por prurito y elevación de la concentración sérica de ácidos biliares y bilirrubina sérica de 70 a 120 micromol/L (4 a 7 mg/dl)

Las presencia de colestasis resulta en la formación de xantomas (correlacionadas con un nivel de colesterol sérico mayor de 500 mg/dl) Estas lesiones persisten en la infancia pero gradualmente desaparecen despues de los 10 años de edad

La hiperbilirrubinemia conjugada es considerada patológica cuando su valor sérico es mayor de 17mcmol/L (1 mg/dL) o mayor del 15% de la bilirrubina total, hipercolesterolemia > 5.18 mmol/l (200mg/dl) e hipertnglicendemia > 2g/l (200 mg/dl)

1. d. 2. Facies Característica

Presenta frente prominente, hipertelorismo, ojos hundidos, barbilla pequeña y nariz ganchuda, dando una *aparencia triangular* al rostro Esta presente en el 95% de los pacientes

1. d. 3. Cardiovascular

La estenosis arterial pulmonar periférica está presente en mas del 90% de los pacientes y un 30% está asociado con otras cardiopatías congénitas, la Tetralogía de Fallot se presenta en el 7 al 10% de los casos

I. d. 4. Arcos Vertebrales

Los arcos anteriores de los cuerpos vertebrales dorsales no están fusionados, dando la apariencia de *alas de manposas*, presentes en el 22 al 87% de los pacientes. También se presenta espina bífida oculta y hemivertebra, no está afectado el crecimiento espinal. Se especula que posiblemente las hendiduras vertebrales sean resultado de compromiso vascular durante el desarrollo⁽¹⁰⁾

I. d. 5. Embriotoxón Posterior

Es un anillo de Schwalbe prominente posicionado en el punto de unión del endotelio corneal y del tejido trabecular uveal. Está presente en el 89% de los pacientes, no tiene relación con el nivel de hiperlipidemia y no afecta la agudeza visual^(4,10). Pueden haber también cambios pigmentarios retinianos.

Los criterios clínicos menores son^(2,7)

I. d. 6. Retraso en el Crecimiento

La disminución de la excreción de las sales biliares y la concentración baja de sales intraluminales propicia una solubilización y absorción deficiente de los lípidos de la dieta, de ácidos grasos esenciales y de las vitaminas liposolubles. Hay retraso en el crecimiento en el 50 al 90% de los pacientes, conjuntamente con un retraso en el desarrollo puberal. El crecimiento ponderal y lineal está retrasado desde los primeros tres años de vida.

I. d. 7. Alteraciones Renales

Hay involucro glomerular con mesangiolipidosis (lesión mas frecuente y no relacionada con los niveles de lípidos), vacuolas en la matriz mesangial, anomalías urológicas, nefritis tubulointersticial, acidosis tubular renal y estenosis de la arteria renal. Se presentan en el 23 al 74% de los pacientes^(4,10,11)

I. d. 8. Alteraciones Dérmicas

Xantomas en la parte extensora de los dedos, pliegues palmares y anales, parte posterior del cuello, fosa poplíteica y área inguinal

I. d. 9. Insuficiencia Pancreática Exócrina y Resistencia a la Hormona de Crecimiento

I. d. 10. Alteraciones vasculares

La naturaleza exacta de la patología de tales lesiones permanece desconocido pero dos lesiones parecen estar involucradas el anormal adelgazamiento de la pared vascular y la estenosis e hiperplasia de la capa íntima de la pared vascular. Se presentan como accidentes neurovasculares (15%)^(2,4), síndrome aórtico medio y síndrome Moyamoya. La severidad de estas lesiones es gradualmente progresiva, factor importante en el desarrollo de hipertensión en el SAG⁽¹¹⁾

e) PRONÓSTICO

La hepatopatía terminal es definida por una concentración de bilirrubina > 300micromol/l (17.6 mg/dl), concentración de albúmina sérica < 35g/l y tiempo de protrombina prolongado a pesar de tratamiento con vitamina K⁽⁶⁾

Los niveles de las transaminasas ALT (alanina aminotransferasa o transferasa glutámico piruvato (TGP) y AST (aspartato aminotransferasa o transaminasa glutámico oxaloacética (TGO) no son específicas para un determinado diagnóstico por lo que no son de valor pronóstico⁽⁶⁾

Actualmente no hay forma de predecir cuales pacientes con SAG progresarán a falla hepática pero se sabe que el 15% de los pacientes la presentan^(1,2)

Se estima una supervivencia de 20 años en el 37 al 50% de los pacientes con SAG e hígado nativo⁽⁶⁾ A largo plazo el pronóstico depende la duración de la colestasis, el compromiso de la función hepática y la severidad de los defectos cardiacos^(2,4,6,7)

f) TRATAMIENTO

En el SAG la mayoría de los paciente no tienen significativa fibrosis o hipertensión portal y las consecuencias nutricionales eclipsan otras manifestaciones de la hepatopatía crónica. La colestasis severa causa una concentración intraluminal baja de ácidos biliares secretados en el intestino, falla en la solubilización de las grasas, esteatorrea y malabsorción de vitaminas liposolubles. El déficit resultante de energía lleva a una falta de crecimiento, desnutrición y retraso en el inicio de la pubertad^(3,10)

Se recomienda una alta suplementación de calorías, nutrientes con gran absorción (triglicéridos de cadena media contenido en las fórmulas lácteas) y vitaminas liposolubles vitamina A (palmitato retinol), E, D y K^(2,3)

El fenobarbital o la colestiramina ayudan en el control del prurito^(2,7) El ácido ursodexocólico (UDCA) reduce el colesterol elevado, disminuye la densidad de los xantomas cutáneos, mejora el depósito de los ácidos biliares y el flujo biliar y detiene la progresión de la falla hepática^(2,5,6)

El Transplante hepático ortotópico es la terapia indicada en el manejo de niños con hepatopatía de pronóstico fatal o en etapa final. Las indicaciones para transplante hepático son falla hepática con hipertensión portal, sangrado variceal, hiperesplenismo severo, prurito intratable, colangitis ascendente refractaria, desnutrición, encefalopatía, xantomas desfigurantes y fracturas^(6,12) El porcentaje de sobrevida del hígado transplantado en pacientes pediátricos dentro del primer año es del 71 al 87%

II. JUSTIFICACIÓN

Debido a la baja sospecha del Síndrome de Alagille, es de gran importancia realizar el correcto diagnóstico clínico y tratamiento en una etapa temprana de la vida. Además, no existe un reporte de la experiencia en el Hospital Infantil de México sobre esta patología en los últimos 20 años.

III. OBJETIVO GENERAL

Definir la evolución clínica de los pacientes con SAG en el Hospital Infantil de México en el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2000.

El fenobarbital o la colestiramina ayudan en el control del prurito^(2,7) El ácido ursodexocólico (UDCA) reduce el colesterol elevado, disminuye la densidad de los xantomas cutáneos, mejora el depósito de los ácidos biliares y el flujo biliar y detiene la progresión de la falla hepática^(2,5,6)

El Transplante hepático ortotópico es la terapia indicada en el manejo de niños con hepatopatía de pronóstico fatal o en etapa final Las indicaciones para transplante hepático son falla hepática con hipertensión portal, sangrado variceal, hiperesplenismo severo, prurito intratable, colangitis ascendente refractaria, desnutrición, encefalopatía, xantomas desfigurantes y fracturas^(6,12) El porcentaje de sobrevida del hígado transplantado en pacientes pediátricos dentro del primer año es del 71 al 87%

II. JUSTIFICACIÓN

Debido a la baja sospecha del Síndrome de Alagille, es de gran importancia realizar el correcto diagnóstico clínico y tratamiento en una etapa temprana de la vida Además, no existe un reporte de la experiencia en el Hospital Infantil de México sobre esta patología en los últimos 20 años

III. OBJETIVO GENERAL

Definir la evolución clínica de los pacientes con SAG en el Hospital Infantil de México en el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2000

El fenobarbital o la colestiramina ayudan en el control del prurito^(2,7) El ácido ursodexocólico (UDCA) reduce el colesterol elevado, disminuye la densidad de los xantomas cutáneos, mejora el depósito de los ácidos biliares y el flujo biliar y detiene la progresión de la falla hepática^(2,5,6)

El Transplante hepático ortotópico es la terapia indicada en el manejo de niños con hepatopatía de pronóstico fatal o en etapa final Las indicaciones para transplante hepático son falla hepática con hipertensión portal, sangrado variceal, hiperesplenismo severo, prurito intratable, colangitis ascendente refractaria, desnutrición, encefalopatía, xantomas desfigurantes y fracturas^(6,12) El porcentaje de sobrevida del hígado transplantado en pacientes pediátricos dentro del primer año es del 71 al 87%

II. JUSTIFICACIÓN

Debido a la baja sospecha del Síndrome de Alagille, es de gran importancia realizar el correcto diagnóstico clínico y tratamiento en una etapa temprana de la vida Además, no existe un reporte de la experiencia en el Hospital Infantil de México sobre esta patología en los últimos 20 años

III. OBJETIVO GENERAL

Definir la evolución clínica de los pacientes con SAG en el Hospital Infantil de México en el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2000

III. a. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Observar la relación entre los hallazgos en la biopsia hepática con la evolución clínica del SAG para determinar la edad de realización de biopsia hepática como medio diagnóstico

IV. MATERIAL Y MÉTODO

IV. a. Diseño

Es un estudio observacional, de serie de casos, retrospectivo y transversal en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIMFG) en el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2000

IV. b. Población de estudio

Pacientes del HIMFG de los servicios de Cirugía General, Clínica de Hígado y Gastroenterología y Nutrición ingresados a las áreas de hospitalización y/o consulta externa en el periodo antes mencionado, seguidos hasta su última consulta activa, egreso voluntario o defunción

IV. c. Captación de Información

Todos los pacientes de los servicios de Cirugía General, Clínica de Hígado y Gastroenterología que presentaron clínica y/o histológicamente el diagnóstico de Síndrome de Alagille están registrados en el archivo general computarizado del HIMFG,

III. a. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Observar la relación entre los hallazgos en la biopsia hepática con la evolución clínica del SAG para determinar la edad de realización de biopsia hepática como medio diagnóstico

IV. MATERIAL Y MÉTODO

IV. a. Diseño

Es un estudio observacional, de serie de casos, retrospectivo y transversal en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIMFG) en el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2000

IV. b. Población de estudio

Pacientes del HIMFG de los servicios de Cirugía General, Clínica de Hígado y Gastroenterología y Nutrición ingresados a las áreas de hospitalización y/o consulta externa en el periodo antes mencionado, seguidos hasta su última consulta activa, egreso voluntario o defunción

IV. c. Captación de Información

Todos los pacientes de los servicios de Cirugía General, Clínica de Hígado y Gastroenterología que presentaron clínica y/o histológicamente el diagnóstico de Síndrome de Alagille están registrados en el archivo general computarizado del HIMFG,

de donde se revisaron sus expedientes y se vació la información en el formato de recolección de datos para su análisis (anexo)

Las variables que se recabaron fueron género, antecedente familiar de SAG, fecha de nacimiento, de ingreso, de aparición de manifestaciones clínicas, de diagnóstico, egreso o defunción, de realización de biopsia hepática o intervención quirúrgica, de presentación de falla hepática, estudios de extensión con fecha y hallazgos (anexo)

IV. d. Criterios de Inclusión

Se incluirán a todos los pacientes con edad menor de 18 años, del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIMFG) que cumplan con los criterios diagnósticos o con biopsia hepática para Síndrome de Alagille, en el periodo de enero de 1980 a diciembre del 2000

IV. e. Definiciones Operacionales

- 1 Colestasis crónica elevación de la concentración sérica de ácidos biliares y bilirrubina sérica de 70 a 120 micromol/L (4 a 7 mg/dl), clínicamente manifestada por prurito y formación de xantomas
- 2 Hiperbilirrubinemia conjugada bilirrubina directa con valor serico mayor de 17mcmol/L (1 mg/dL) o mayor del 15% de la bilirrubina total

- 3 Hipoplasia de vías biliares intrahepática (definición histológica) decremento del número de conductos biliares interlobulARES con respecto al número de tractos portales (< 0.4 ductos biliares por zona portal, siendo lo normal 1 conducto por zona portal)
- 4 Hepatopatía terminal definida con una concentración de bilirrubina total > 300 micromol/l, concentración de albúmina sérica < 35g/l y tiempo de protrombina prolongado a pesar de tratamiento con vitamina K (6)

IV. f. Análisis estadístico

Se efectuó análisis descriptivo de la Información obteniendo promedio de presentación de las variables clínicas así como el rango de edad de presentación

V. RESULTADOS

El total de la población fue de 12 pacientes con diagnóstico histológico de Hipoplasia de Vías Biliares Intrahepáticas por Biopsia Hepática, pero 4 no fueron sindromáticos, por lo que se eliminaron del estudio

De los 8 pacientes restantes, 3 (37.5%) fueron femeninos y 5 (62.5%) masculinos. Un paciente (12.5%) presentó cinco características mayores, 3 pacientes (37.5%) cuatro características, 3 pacientes (37.5%) tres características y un paciente (12.5%) solo 2 características

Ningún paciente tuvo antecedente familiar para SAG y a ninguno se le realizó rastreo genético específico para el gen JAGGED 1

Los pacientes del estudio a su ingreso médico presentaron las siguientes edades pediátricas

EDAD PEDIÁTRICA	NÚMERO DE PACIENTES
NEONATAL (27 días)	1
LACTANTE MENOR (1 mes 3 días a 6 meses 17 días)	5
ESCOLAR (3 años 6 meses)	1
ADOLESCENTE (12 años 11 meses)	1
<i>Número Total de Pacientes</i>	8

Las características *mayores* se presentaron con el siguiente promedio (tabla I)

- a) *Ictercia* neonatal en 7 pacientes (87.5%), solo 1 paciente (12.5%) a los 5 meses

- b) *Colestasis* (ictencia, hipocolia, prurito y xantomas) en 8 pacientes (100%), (edad de aparición de RN a 12 meses)
- c) *Facies característica* (microcefalia, frente amplia, hipertelorismo, ojos hundidos, nariz pequeña con puente nasal ancho y deprimido, mentón pequeño) en 5 pacientes (62.5%), (edad de 33 días a 12 años 11 meses)
- d) *Embriotoxón* en 3 pacientes (37.5%), (rango de edad de 37 días a 3 años 1 mes) Un paciente (12.5%) presentó *retinopatía pigmentosa* a los 13 años 6 meses
- e) *Estenosis arterial pulmonar periférica* en 4 pacientes (50%), (edad de aparición de 27 días a 6 años 9 meses) Otras alteraciones cardíacas (*CIA*, *CIV* y *PCA*) se presentaron en 3 pacientes (37.5%), con edad de aparición de 1 mes 10 días a los 13 años 8 meses
- f) *Vertebras con imagen en "alas de mariposa"* en 4 pacientes (50%), edad de 35 días a 13 años 8 meses

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL SÍNDROME DE ALAGILLE: EDAD DE PRESENTACIÓN

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	EDAD PRESENTACIÓN	No. DE PACIENTES total (%)
ICTERICIA	RN a 5 meses	8 (100)
COLESTASIS (ictericia, hipocolia, prurito, xantomas)	RN a 12 meses	8 (100)
FAÇIES CARACTERÍSTICA	1 mes 3 días a 12 años 11 meses	5 (62.5)
EMBRIOTOXON	1 mes 7 días a 3 años 1 mes	3 (37.5)
RETINOPATIA PIGMENTOSA	13 años 6 meses	1 (12.5)
ESTENOSIS ARTERIAL PULMONAR PERIFÉRICA	27 días a 6 años 9 meses	4 (50)
OTRAS CARDIOPATÍAS (CIA,CIV,PCA)	1 mes 10 días a 12 años 11 meses	3 (37.5)
VÉRTEBRAS EN "ALAS DE MARIPOSA"	1 mes 5 días a 13 años 8 meses	4 (50)

Tabla 1 Características clínicas y edad de presentación del Síndrome de Alagille en la población del Hospital Infantil de México, en los años de 1980 al 2000

La Biopsia hepática se realizó en todos los pacientes, en edad desde 38 días a 13 años 9 meses y la relación del diagnóstico clínico con la biopsia diagnóstica (hallazgos patológicos) se observa en la tabla 2. En la biopsia tomada posterior al año de edad (6 pacientes, 75% de la población) los hallazgos histológicos descritos en el Síndrome son precisos.

Hubo solo una defunción (12.5%) del paciente adolescente a la edad de 15 años 7 meses, directamente relacionada a complicaciones hepáticas por Hepatopatía terminal.

El seguimiento de los pacientes se llevó a cabo desde su ingreso médico hasta la última consulta activa registrada en el expediente o por defunción, el cual fue de 5 meses 24 días hasta 6 años 7 meses 27 días.

**SÍNDROME DE ALAGILLE: RELACION DE CRITERIOS CLÍNICOS CON EDAD PARA BIOPSIA HEPÁTICA
(HALLAZGOS PATOLÓGICOS)**

EDAD DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS años / meses / días	No CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	EDAD BIOPSIA HEPÁTICA DIAGNÓSTICA años / meses / días	HALLAZGOS HISTOLÓGICOS
1d	2	2 a 7m	Escasas de conductos biliares, 11 espacios porta, *Rel CIL/EP = 0.3
5 d	4	1 m 8 d	Fibrosis leve. Espacios porta con canalículos dilatados con tapones biliares 5 espacios porta, lobulillo con retención de biliar en algunos canalículos
1 d	3	3 a 6 m	Hipoplasia de vas biliares, intrahepáticas. Espacios porta sin conductos biliares, colestasis mínima
1 m	4	3 a 4 m	Hipoplasia de conductos biliares, intrahepáticos 1 espacio porta con aumento del tejido fibroso y formación de puentes
1 m 3 d	3	1 a 6 m	Aumento de infiltrado inflamatorio y colestasis. Hipoplasia de Vas Biliares Intrahepáticas 1 conducto biliar, 3 espacios porta, *Rel CIL/EP = 0.3
3 m 15 d	4	9 m 2 d	Expansión del tejido conectivo Expansión de espacios porta por fibrosis e inflamación crónica. Disminución de conductos biliares intrahepáticos, colestasis canalicular intra y extracelular
5m	3	4 a 7 m	6 espacios porta con expansión por inflamación, *Rel CIL/EP = 0.3 Algunos hepatocitos apoptóticos
12 a 11 m	5	13 a 9 m	Disminución de conductos biliares con infiltrado inflamatorio colestasis intracanalicular crónica, fibrosis moderada. Hipoplasia de Vas Biliares Intrahepáticas

Tabla 2. En 7 pacientes el diagnóstico de Síndrome de Alagille se estableció por criterios clínicos. La biopsia hepática fue solo confirmatoria. En los casos de biopsia tomada posterior al año de edad, los hallazgos patológicos son precisos para el diagnóstico
* Relación Conductos Intrahepáticos / Espacios Porta

VI. DISCUSIÓN

Desde 1969 fue descrito el Síndrome por Alagille et al y en 1973 por Watson y Miller, siendo una de las 5 causas más comunes de colestasis crónica en la infancia con una incidencia de 1 en 100 000 nacidos vivos sin predominio de género

Sin embargo, en nuestro medio mexicano, siendo el Hospital Infantil de México un hospital de concentración a nivel nacional, el Síndrome de Alagille no es sospechado como una patología frecuente de colestasis crónica por lo que los criterios diagnósticos no se buscan intencionadamente y su incidencia y frecuencia real son subestimadas

El SAG es evidente en los primeros 3 meses de vida en pacientes sintomáticos. Para el diagnóstico del SAG se requieren solo 3 de los 5 criterios mayores o dos criterios mayores más la historia familiar positiva para SAG. En nuestro estudio el mayor porcentaje de la población (62.5%) fueron sintomáticos en edad entre 1.5 y 7 meses, correlacionando con lo mencionado en la literatura.

Sólo un paciente (lactante menor) presentó 2 criterios clínicos por lo que la biopsia hepática fue un criterio determinante para el diagnóstico definitivo. Este caso reitera la importancia de dar seguimiento estrecho a largo plazo ya que las manifestaciones clínicas quizá tengan una aparición más tardía.

En este estudio no se realizó estudio genético para el gen JAGGED 1, siendo un criterio no utilizable para el diagnóstico.

Los porcentajes de presentación de los criterios clínicos no concuerdan con los mencionados en la literatura (a excepción de la colestasis e ictericia, las cuales son las características índices para sospechar alteración hepática)

En base a la experiencia en la literatura, la biopsia hepática es un rápido instrumento diagnóstico pero la heterogeneidad de la ausencia de conductos, generalmente durante el primer año de vida, hace difícil el diagnóstico del SAG a una edad temprana. En este estudio se observó que los hallazgos histológicos en las biopsias tomadas después del año de edad se correlacionaban ampliamente con los hallazgos mencionados en el Síndrome de Alagille. Sin embargo, en el 87.5% de nuestra población, la biopsia solo fue confirmatoria ya que las características clínicas cumplían con los criterios diagnósticos.

La sobrevida mencionada en la literatura es de 20 años en el 37 al 50% de los pacientes con SAG. En nuestro estudio se pudo observar una sobrevida de 15 años 7 meses en el 12.5% de la población pero no se considera concluyente ya que hay un seguimiento vigente en el resto de la población.

El principal problema que se observó durante la captación de casos índices y recopilación de datos fue la falta de estructuración y planeación en el abordaje diagnóstico, ya que la presencia o descarte de las características clínicas que se mencionan en los expedientes sólo están presentes cuando se solicita su búsqueda intencionada. Si no es así, su hallazgo es retrasado (u obviado), el diagnóstico incompleto y, por consecuencia, falsamente subestimado.

VII. CONCLUSIONES

- 1 En la revisión de 20 años de patología hepática colestásica, se obtuvo una población de 8 individuos que cumplieron con criterios diagnósticos de Hipoplasia de Vías Biliares Intrahepáticas Sindromática
- 2 Excepto en 1 paciente, en casi toda la población, el diagnóstico fue clínico, siendo la biopsia solo un criterio confirmatorio
- 3 Los criterios clínicos se presentaron en su mayoría en la edad pediátrica de lactante menor (entre 15 meses y 7 meses), pudiendo realizar la biopsia confirmatoria en un tiempo tardío para reforzar los hallazgos histológicos
- 4 En base a la amplia gama de criterios clínicos diagnósticos y al alto costo de la detección genética del gen JAGGED 1, en nuestro medio este criterio genético no es considerado diagnóstico
- 5 La única defunción registrada en nuestra revisión se presentó a los 15 años 7 meses de vida, acercándose a la sobrevida mencionada en la literatura (de

20 años), considerándose así una patología de lento avance pero no benigna, potencialmente curable a corto y mediano plazo mediante el trasplante hepático

- 6 El gran obstáculo para la incidencia y frecuencia de presentación del Síndrome de Alagille en nuestra revisión se basó en la gran heterogeneidad de edad al ingreso médico, no siendo equivalente a la edad de presentación de manifestaciones clínicas ni tampoco del diagnóstico definitivo. No existe un plan de abordaje diagnóstico para todo paciente icterico y/o colestásico desde RN ni mucho menos un seguimiento en intervalo de tiempo regulares

- 7 En base a un diagnóstico temprano puede ser posible realizar oportunamente el tratamiento resolutivo (trasplante hepático), evitando o minimizando el impacto deletereo de la evolución natural de la enfermedad en el area nutricional y del crecimiento, con repercusión directa en la calidad y cantidad de vida de los pacientes

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Krantz ID Piccoli DA Spinner NB Alagille syndrome J Med Genet 34(2) 152-57,1997
February

- 2 Walker WA Dure PR Hamilton JR Walker-Smith JA Watkins JB Pediatric
Gastrointestinal Disease Pathophysiology, Diagnosis, Management Third Edition 2000
Chapter 53,Part I p 909-909

- 3 Sokol RJ Alagille syndrome a nutritional niche for Notch J Pediatr 134(2) 136-8,1999
February

- 4 Jones EA Clement-Jones M Wilson DI JAGGED1 expression in human
embryos correlation with the Alagille syndrome phenotype J Med Genet 37(9) 658-62,
2000 September

- 5 Krantz ID Piccoli DA Spinner NB Clinical and molecular genetics of Alagille syndrome
Curr Opin Pediatr 11(6) 558-64,1999 December

- 6 Lykaviers P Hadchouel M Chardot C Bernard O Outcome of liver disease in children
with Alagille syndrome a study of 163 patients Gut 49(3) 431-5,2001 September

7 Alagille D Estrada A Hadouchel M Gautier M Odievre M Dommergues JP Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arterohepatic dysplasia) review of 80 cases J Pediatr 110(2) 195-200, 1987 February

8 D'Agata ID Balistren WF Evaluation of Liver Disease in the Pediatric Patient Pediatrics in Review 20(11) 376-90, quiz 389-90, 1999 November

9 Quiros-Tejera RE Ament ME Heyman MB. Martin MG Rosenthal P Hall TR McDiarmid SV Vargas JH Variable Morbidity in Alagille Syndrome a review of 43 cases J Pediatr Gastroenterol Nutr 29(4) 431-7, 1999 October.

10 American Academy of Pediatrics Pediatrics in Review 20(9) 313, 1999 September

11 Berard E Sarles J. Tnolo V Gagnadoux MF Wemert F Hadchouel M Niaudet M Niaudet P Renovascular hypertension and vascular anomalies in Alagille syndrome Pediatr Nephrol 12(2) 121-4, 1998 February

12 Mazariegos GV Reyes J What's new in pediatric organ Transplantation Pediatrics in Review 20(11) 363-75, 1999 November

IX. ANEXO

HOJA DE CAPTURA DE DATOS DEL SÍNDROME DE ALAGILLE

Género _____ Fecha Nacimiento _____ Fecha Ingreso _____ Fecha Diagnostico _____

Fecha Egreso o Defunción _____

Familiares con alteración hepática y/o Sx Alagille (describir parentesco y patologia)

<i>Datos clínicos:</i>	SI	NO	FECHA APARICION (dd/mm/aa)	FECHA Dx (dd/mm/aa)
------------------------	----	----	-------------------------------	------------------------

1. COLESTASIS

Ictericia	_____	_____	_____	_____
Xantomas	_____	_____	_____	_____
Prurito	_____	_____	_____	_____
Hipocolia	_____	_____	_____	_____
Acolia	_____	_____	_____	_____

2. VISUALES

Embriotoxón	_____	_____	_____	_____
Otros	_____	_____	_____	_____

Describe _____

3. CARACTERÍSTICA FACIAL

Cual _____

4. VERTEBRAL

Alas manposa _____

Otras _____

HOJA DE CAPTURA DE DATOS DEL SÍNDROME DE ALAGILLE

<i>Datos clínicos</i>	SI	NO	FECHA APARICIÓN (dd/mm/aa)	FECHA Dx (dd/mm/aa)
-----------------------	----	----	-------------------------------	------------------------

5. CARDIOPATÍA

Estenosis Arterial	_____	_____	_____	_____
T4Fallot	_____	_____	_____	_____
Otras	_____	_____	_____	_____
Cuales	_____			

6. DÉRMICAS

	_____	_____	_____	_____
Cuales	_____			

7. RENALES

	_____	_____	_____	_____
Cuales	_____			

8. OTROS

	_____	_____	_____	_____
Cuales	_____			

9. LABORATORIOS

	FECHA Ingreso (dd/mm/aa)	FECHA Dx (dd/mm/aa)	FECHA Egreso (dd/mm/aa)
Albúmina			
Tiempo de Trombina			
Tiempo de Protrombina			
Bilirrubina Directa			
Bilirrubina Indirecta			

HOJA DE CAPTURA DE DATOS DEL SÍNDROME DE ALAGILLE

10. ESTUDIO GENÉTICO

Cual _____
Fecha (dd/mm/aa) _____
Hallazgos _____

11. USG HEPÁTICO

Fecha (dd/mm/aa) _____
Hallazgos _____

12. GAMAGRAMA HEPÁTICO

Fecha (dd/mm/aa) _____
Hallazgos _____

13. BIOPSIA HEPÁTICA

Fecha (dd/mm/aa) _____
Hallazgos _____

14. DEFUNCIÓN

Fecha (dd/mm/aa) _____
Causa principal _____
Causa 2na _____
Causa 3ra _____

15. LABORATORIO A LA DEFUNCIÓN

	FECHA (dd/mm/aa)	FECHA (dd/mm/aa)	FECHA (dd/mm/aa)
Albúmina			
Tiempo de Trombina			
Tiempo de Protrombina			
Bilirrubina Directa			
Bilirrubina Indirecta			