



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Manifestaciones clínicas de pacientes con Síndrome de Alagille

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

Ángel Roberto Borja Cabrera

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Edgar Bustos Córdova



MÉXICO, D. F. FEBRERO DE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

INDICE GENERAL

Resúmen.....	pág. 4
Antecedentes.....	5
Marco teórico.....	13
Justificación.....	21
Objetivos.....	22
Metodología.....	23
Resultados	26
Discusión.....	30
Conclusiones.....	33
Apéndices	34
Bibliografía.....	40

RESUMEN

El presente estudio tuvo la finalidad de conocer las características clínicas de los pacientes que son diagnosticados con de síndrome de Alagille en el Hospital Infantil de México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo en un periodo comprendido entre 1999 y 2011 que incluyó 50 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de ingreso de síndrome colestásico, en los que se realizó el diagnóstico de Síndrome de Alagille.

RESULTADOS

Se concluyó el diagnóstico confirmado por biopsia hepática y clínica compatible con síndrome de Alagille en 16 pacientes. Todos ellos fueron referidos con diagnóstico de síndrome colestásico. En nuestra serie existió predominancia por el género masculino en proporción 2:1; la alteración clínica mas prevalente fue la facie típica. Se identificó a la anomalía vascular pulmonar (arteria pulmonar) como la malformación congénita de mayor prevalencia; a la desnutrición e hipertensión portal como las principales complicaciones del síndrome.

CONCLUSIONES

El 100% de los casos debutan con ictericia en las primeras 3 semanas de vida; 62.5% de los casos se presentaron con alteraciones cardiovasculares primarias al momento del diagnóstico y 68.7% de los pacientes presentaron complicaciones al momento de realizar el diagnóstico.

En 6 de los casos se realizó tratamiento definitivo (trasplante hepático) en todos los casos exitoso.

ANTECEDENTES

El Síndrome de Ictericia Colestásica del lactante es un problema poco frecuente en la práctica pediátrica de primer contacto; sin embargo las enfermedades crónicas hepáticas son motivo relativamente común de consulta y hospitalización en centros pediátricos de tercer nivel de atención.

La colestásis neonatal se define, desde un punto de vista fisiopatológico, como la disminución en la formación de bilis o de su excreción, con retención concomitante de sustancias que normalmente se excretan en ella, durante los primeros tres meses de vida y, bioquímicamente, como el incremento en la concentración sérica de ácidos biliares, así como de la fracción directa de la bilirrubina por arriba de 2 mg/dL o bien a un nivel mayor de 15 a 20% de la bilirrubina total y que clínicamente se manifiesta por grados diversos de ictericia como su síntoma cardinal, además puede haber hipocolia, acolia, coluria, hepatoesplenomegalia y en ocasiones debutar incluso con manifestaciones secundarias a hipertensión portal.¹

El comportamiento clínico en las etapas tempranas de las patologías que se manifiestan en el periodo neonatal como un síndrome colestásico es tan similar que en la mayor parte de los casos es imposible establecer una sospecha clínica en el primer contacto.

En los casos de infecciones por Toxoplasma o rubeola puede haber microcefalia, coriorretinitis y cardiopatía, los pacientes con enfermedades metabólicas pueden cursar con acidosis metabólica y encefalopatía, además de cataratas y manifestaciones neurológicas en aquellos con galactosemia.

Los lactantes con deficiencia de alfa 1 antitripsina y fibrosis quística presentan manifestaciones respiratorias como su sintomatología principal y en los casos de síndrome de Alagille se pueden encontrar facies características, soplo cardíaco, xantomas, embriotoxón posterior, anomalías vertebrales e hipercolesterolemia.¹⁻²

En nuestro país no existe información epidemiológica certera y solamente se cuenta con la experiencia publicada en series de casos de centros hospitalarios pediátricos de alta especialidad.

La ictericia en el periodo neonatal y durante los primeros 6 meses de vida es un fenómeno común. Durante la primera semana de vida 30-50% de recién nacidos sanos presenta elevación de las cifras de bilirrubina indirecta como parte de la denominada ictericia fisiológica del recién nacido, cuadro generalmente benigno y autolimitado que desaparece en el transcurso del mes de edad.¹

El recién nacido presenta condiciones especiales que determinan que sea más frecuente la hiperbilirrubinemia, como son una mayor carga de bilirrubina al hepatocito debido a la mayor masa eritrocitaria circulante y a la menor sobrevida de estas células, mayor circulación entero hepática de la bilirrubina, captación deficiente de la misma por disminución de proteínas transportadoras, deficiencia relativa de captación y conjugación hepática defectuosa por disminución de la actividad de la UDP Glucoronil Transferasa y UDG Glucosa Deshidrogenasa que alcanzan rangos funcionales normales alrededor del 10mo día de vida extrauterina.

En proporción variable aunque mucho menos frecuente, otro grupo de lactantes presenta ictericia asociada a lactancia materna en el periodo neonatal tardío. Entre las causas patológicas o no "fisiológicas" de hiperbilirrubinemia indirecta se incluyen enfermedad hemolítica de etiología diversa, sepsis, hipotiroidismo y estenosis pilórica.

La bilirrubina es el producto final del catabolismo del grupo Hem, cuya fuente principal es la hemoglobina proveniente de los eritrocitos senescentes.

La hiperbilirrubinemia se define como una concentración de bilirrubina que excede los 1.5 mg% en la cifra total, siendo esto probablemente universal en todos los recién nacidos durante la primera semana de vida extrauterina. En el 10 a 15% de los nacidos normales a término las cifras de ella pueden llegar a ser lo suficientemente elevados para evidenciarse clínicamente como ictericia en el examen físico realizado por el médico.

A diferencia de otras edades la ictericia neonatal es raramente visible con cifras de bilirrubina que estén por debajo de los 5-7 mg/dl en la cifra total y los padres generalmente la perciben cuando la cifra es de 10-15mg/dl, lo que determina muchas veces consulta tardía.

La Colestásis implica una falla en la cantidad normal de pigmento biliar que llega al duodeno con el consecuente incremento de la fracción conjugada de la misma, prácticamente siempre refleja disfunción hepatocelular o alteración en algún punto de la vía biliar.³

Algunos autores insisten en que la colestásis en todo neonato debe ser siempre considerada patológica hasta que se demuestre lo contrario ya que un retraso en su evaluación, abordaje e intervención terapéutica puede representar graves complicaciones o incluso ser fatal para el paciente que la presenta.

Debido al gran número y a lo heterogéneo de las entidades nosológicas entre las cuales tiene que establecerse el diagnóstico diferencial del lactante con colestasis, existen diversos protocolos para su abordaje, esto en parte a que tales entidades causan escasa expresividad y e importante superposición de rasgos clínicos, de laboratorio en incluso histológicos.¹

Los protocolos en países desarrollados recomienda descartar los llamados **críticos 6** :

1.-Atresia de vías biliares

2.- Sepsis

3.-Urosepsis

4.- Galactosemia

5.-Tirosinemia

6.- Hipotiroidismo

En países en desarrollo como el nuestro, probablemente habría que considerar al grupo **TORCH** dentro del diagnóstico antes que las enfermedades metabólicas.

La evaluación del recién nacido con colestásis debe realizarse de modo sistematizado, lógico, que vaya de lo no invasivo a lo invasivo y según costo beneficio.

El primer paso a seguir al evaluar un recién nacido icterico es precisar si estamos ante la presencia de una ictericia no patológica (denominada tradicionalmente "fisiológica") o una ictericia patológica, esto no siempre es fácil ya que la existencia de una concentración sérica de bilirrubina en el llamado rango fisiológico, no excluye la posibilidad de que ésta represente un proceso patológico. En recién nacidos pretérmino enfermos se han asociado niveles que se encontraban claramente dentro del rango fisiológico con el hallazgo de impregnación nuclear a la autopsia.

El paso siguiente es confirmar la presencia de colestásis, descartando así los cuadros que cursan con hiperbilirrubinemia indirecta. Si estamos frente a una colestásis se debe dirigir la atención a determinar si existe o no disfunción hepática y excluir rápidamente los procesos que aunque comprometen la vida son potencialmente tratables (cuadros infecciosos, endocrinológicos y metabólicos) e identificar las anomalías corregibles del árbol biliar, como quiste de colédoco y otras con pronóstico más pobre como atresia de vías biliares extrahepáticas. Dado que esta última es la entidad que ocupa el primer lugar en frecuencia dentro del síndrome de colestásis del lactante y es la causa de daño hepático grave y progresivo, el protocolo inicial debe dirigirse a descartar esta entidad de inmediato.

La colestasia secundaria a daño hepatocelular se denomina Hepatitis Neonatal, tiene diversas etiologías (infecciones, tóxicas, metabólicas). En estos pacientes es más frecuente el antecedente de bajo peso al nacer, el sexo masculino, mal incremento ponderal, cursan con hepato-esplenomegalia de magnitud variable y 15% tienen antecedente familiar de síndrome colestásico. El cuadro clínico no permite descartar **AVB**, por lo que es habitual la determinación de la **GGT** (*gamma glutamil transpeptidasa*) enzima indicadora de colestásis extrahepática, el valor normal a los 2 meses es de 12u/L y en la AVB se encuentran valores sobre 300u/L.¹⁻³⁻⁵

Los métodos diagnósticos con mayor sensibilidad y especificidad en la patología anatómica de la vía biliar son la biopsia hepática percutánea, la prueba de la sonda duodenal, seguidos por la colangiografía radioisotópica y el ultrasonido transabdominal.

El estudio histopatológico puede permitir identificar partículas virales o parásitos; sin embargo usando las tinciones habituales en la mayoría de las enfermedades infecciosas y metabólicas se observan cambios inflamatorios inespecíficos de magnitud variable que incluyen edema, infiltración mixta de células inflamatorias, proliferación de conductillos biliares, fibrosis en diversos grados y el hallazgo frecuente de células gigantes multinucleadas, datos que en la mayoría de los casos son englobados como **SINDROME DE HEPATITIS NEONATAL** que no permiten una orientación etiológica a excepción del síndrome de Alagille, otros síndromes que cursan con disminución de conductos biliares interlobulillares y algunas enfermedades metabólicas con histología característica y la atresia de vías biliares.⁶

Cuando por los métodos de imagen descritos se han descartado razonablemente causas anatómicas y se ha establecido que no hay indicación para laparotomía se procederá a completar un complejo protocolo para establecer con la mayor exactitud posible la etiología del síndrome colestásico.

Dicha etiología es diversa e incluye anomalías estructurales del árbol biliar, tanto intra como extrahepático, que resultan en una obstrucción al flujo biliar, así como causas infecciosas, metabólicas, hemodinámicas o tóxicas que ocasionan una alteración funcional del proceso de excreción hepática y de secreción de bilis.⁵

Todas ellas se clasifican básicamente en dos grandes grupos: colestásis extrahepáticas y colestásis intrahepáticas.

Entre las causas extrahepáticas destaca la atresia de vías biliares (AVB), colangiopatía fibroinflamatoria de las primeras semanas de vida, que resulta en la obliteración completa de toda o una parte del árbol biliar extrahepático.

Representa la causa más común de hiperbilirrubinemia conjugada prolongada en neonatos, es la hepatopatía crónica más frecuente incluyendo todas las edades pediátricas, su incidencia se ha calculado en 1:8000 a 1: 12 000 recién nacidos vivos en los Estados Unidos de Norteamérica y es además la indicación más frecuente de trasplante hepático en la niñez. Se caracteriza por la tríada de ictericia, acolia y hepatomegalia en un lactante de apariencia normal.⁷⁻⁸

Su identificación oportuna y certera, es prioritaria para restaurar el flujo biliar a través de la portoenteroanastomosis, procedimiento que puede proporcionar una sobrevida de hasta 30%.

Otras causas extrahepáticas importantes son: quiste de colédoco, anomalías de la unión pancreatoductal, síndrome de bilis espesa, tumoraciones (hepatoblastoma, neuroblastoma, rabdomiosarcoma) y coledocolitiasis (sobre todo en prematuros).

El quiste de colédoco tiene una incidencia de 1:13 000 a 1: 15 000 RN vivos; se clasifica atendiendo al segmento del conducto biliar afectado y el más frecuente es la dilatación fusiforme del colédoco o tipo I. En cuadro clínico puede destacar ictericia fluctuante o intermitente y puede asociarse a AVB, el tratamiento es quirúrgico.

La colestásis intrahepática puede ser causada por procesos infecciosos, entre los cuales es importante hacer un diagnóstico precoz de urosepsis, toxoplasmosis, sífilis y listeriosis, ya que la instalación oportuna del tratamiento específico incidirá en la evolución. Otras causas infecciosas son: virus de hepatitis A, B y C, Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes virus, entre otros.

La infección por hepatitis A en nuestro medio es poco frecuente debido probablemente a la inmunidad conferida por la madre vía transplacentaria.¹⁻⁷

La hepatitis bacteriana asociada a infección sistémica en el recién nacido y lactante puede ser causa del síndrome en el primer año de vida.

Entre las causas metabólicas se deben descartar endocrinopatías (panhipopituitarismo e hipotiroidismo), así como alteraciones del metabolismo de carbohidratos (galactosemia, fructosemia y glucogenosis tipo IV), lípidos (enfermedades por atesoramiento de ésteres de colesterol, enfermedad de Gaucher), proteínas (tirosinemia y defectos del ciclo de la urea) y alteraciones en la biosíntesis de ácidos biliares (primarias y secundarias). La mayoría con transmisión autosómica recesiva.

Otros trastornos metabólicos no relacionados con el metabolismo intermedio que se deben descartar incluyen fibrosis quística, enfermedad de Wilson, enfermedad de Byler (*colestásis intrahepática familiar progresiva*) y deficiencia de alfa-1 antitripsina, la cual es infrecuente en nuestro medio. Para la investigación de la asociación de daño hepático y metabolopatías, la realización del tamizaje neonatal es de suma utilidad.

Aunque poco asequible en México, se deberá de hacer la determinación de ácidos biliares urinarios y séricos, y sus precursores, para identificar trastornos relacionados con alteraciones en la síntesis de ácidos biliares en aquellos pacientes con historia e histología sugerentes.¹⁻³ El hallazgo de aminoácidos en orina puede orientar hacia el diagnóstico de aminoacidurias y el de mucopolisacáridos a mucopolisacaridosis.

La epidemiología de otras entidades asociadas al síndrome colestásico del lactante dependen de la distribución geográfica, de la epidemiología de agentes infecciosos y de las características genéticas de la población, a pesar de tal variabilidad, la frecuencia relativa de las principales causas del síndrome son comparables en la mayoría de las series publicadas.

Dentro de los síndromes colestásicos específicos se debe descartar aquellos que se acompañan de disminución de conductos biliares intrahepáticos (< 0.5 conductos por espacio porta), siendo el más representativo el Síndrome de Alagille.

La enfermedad de Byler es una colestasia intrahepática progresiva familiar de la cual existen varios tipos en la que la ictericia comienza por lo general después de los 3 meses de vida y tiende a evolucionar en brotes hasta hacerse persistente, se acompaña de esteatorrea, retraso pondero estatural y evoluciona con hipertensión portal. A diferencia de otros cuadros colestásicos cursa con cifras normales o bajas de GGT, colesterol normal y no hay xantomas.

El Síndrome de Alagille o displasia arteriohepática, es un desorden multisistémico de herencia autosómica dominante con un fenotipo que involucra hígado, corazón, ojos, cara, sistema óseo y otros sistemas.⁹⁻¹⁰

El síndrome de Alagille está caracterizado por la asociación de colestásis con disminución de conductos biliares intrahepáticos, cardiopatía congénita, alteraciones vertebrales, oculares y facie peculiar. Pueden presentar alteraciones renales (quiste, hipoplasia), dentarias, hipogonadismo y retraso mental.

Es la forma más común de las colestásis intrahepáticas familiares, ocurre en 1 de cada 100 000 nacidos vivos.

Histológicamente, presenta ausencia completa o escasez de conductos biliares interlobulares (menos de 1 conducto por cada 3 espacios porta). En el lactante, puede no existir esta lesión y hallarse únicamente colestásis intrahepática o transformación gigantocelular con algunos hepatocitos multinucleados.

La fibrosis periportal o centrolobulillar está usualmente ausente en la infancia, pero puede aparecer con la progresión de la enfermedad²

En la clínica del síndrome, hay ictericia colestásica de inicio muy precoz, con hipocolia o acolia transitoria. Se puede observar la aparición de xantomas a partir del año de edad, con prurito intenso, a veces contrastando con ictericia poco pronunciada. En algunos pacientes, los síntomas aparecen después de la etapa de lactante con prurito e ictericia ligera fluctuante.

Presentan una facie caracterizada por frente abombada, hipertelorismo, nariz de puente recto en línea con la frente, ojos hundidos, mentón prominente. En niños mayores y adultos, se describe una voz peculiar (ronca). A la auscultación cardíaca se puede oír un soplo sistólico debido usualmente a estenosis periféricas de la arteria pulmonar.

La estenosis de la arteria pulmonar es característica de esta entidad y una de las manifestaciones más frecuentes, hasta en 67% de los pacientes, pero también están presentes otras anomalías vasculares a nivel cerebral, aórtico, renal, celíaco, mesentérico y en subclavias, siendo causa hasta de 34% de la mortalidad en este grupo de pacientes, sobre todo en etapas tempranas.

Las hemorragias intracraneales inexplicables se presentan en 14 a 25% de los pacientes.³

Diagnóstico.

El diagnóstico se basa clásicamente en la presencia de al menos 3 de los siguientes criterios mayores:

- Colestasis crónica.
- Facie peculiar.
- Cardiopatía congénita
- Cambios oftalmológicos
- Alteraciones óseas

Pronóstico

En los pacientes con síndrome de Alagille predomina la mala calidad de vida dada por colestasis marcada, malnutrición y retraso del crecimiento, a pesar del tratamiento.

Tratamiento

El trasplante hepático el único tratamiento definitivo se indicará ante signos de insuficiencia hepatocelular, hipertensión portal severa, hiperlipidemia pronunciada o mala calidad de vida.

MARCO TEÓRICO

El síndrome de Alagille es una entidad infrecuente, está caracterizado por la asociación de colestásis neonatal con disminución de conductos biliares intrahepáticos, cardiopatía congénita, alteraciones vertebrales, oculares y facie peculiar.⁸

Fue descrito por vez primera por Mc Mahon en 1949, pero fueron Watson y Miller, en 1973, quienes publicaron las características faciales, sin embargo, fue hasta 1975 que Daniel Alagille demostró los cambios histológicos y la asociación sindrómica con otras manifestaciones clínicas.

En 1987 en un informe de 80 casos Alagille y colaboradores sugirieron los criterios diagnósticos del síndrome: escasez de ductos intrahepáticos, patología cardiovascular, defectos vertebrales, embriotoxón posterior y facies característica.

En 1984, Shulman encontró cinco pacientes afectados en tres generaciones, pero fue en 1989 cuando Schnittger localizó la alteración genética en el cromosoma 20.³⁻⁶

En la actualidad se le reconoce como una de las causas más frecuentes de colestásis neonatal luego de la atresia biliar extrahepática y el déficit de alfa 1 antitripsina.

Se estima una frecuencia de alrededor de 1/100.000 recién nacidos vivos, afectando ambos sexos por igual y siendo la causa más frecuente de colestásis intrahepática familiar.

La naturaleza familiar del síndrome ha sido reconocida desde las primeras descripciones. Watson y Miller estudiaron 5 familias y discutieron la posibilidad de la herencia dominante y expresividad variable del síndrome. Alagille *et al*, encontraron que 3/15 pacientes tenían el antecedente familiar de colestásis neonatal.

Subsecuentemente se han descrito familias con varios miembros afectados lo que es consistente con un patrón de herencia autosómico dominante con baja penetrancia y expresividad variable. Lo cual ha sido comprobado mediante análisis de segregación génica en familias afectadas corroborando el carácter autosómico dominante como patrón de herencia, determinando una penetrancia de 94%.

Se ha considerado que estos estudios pueden subestimar la frecuencia de portadores génicos ya que el embriotoxón por ejemplo se encuentra entre 8.15% de población general y la cardiopatía congénita ocurre en 8/1000 recién nacidos vivos. Un estudio conducido por Elmslie *et al* en las familias de 14 pacientes afectados encontró que seis de 28 padres tuvieron anomalías relevantes en 2 o más aparatos o sistemas, representando en 50% mutaciones de novo.

La alteración del Síndrome de Alagille ha sido localizada en el brazo corto del cromosoma 20 (20p12). La asociación de deleciones cromosómicas con este desorden llevó a la hipótesis de que se trata de un síndrome de deleción de genes contiguos y puede ser causado entonces por la deleción de múltiples genes contiguos en 20p. Sin embargo las alteraciones citogenéticas se encuentran en un bajo porcentaje de pacientes.

En un estudio de 21 pacientes con síndrome de Alagille, sólo uno mostró deleción en el cromosoma 20 y en otras series, 14 pacientes fueron sometidos a screening y ninguno mostró deleciones por métodos de alta resolución.¹¹⁻¹³

La frecuencia de deleciones cromosómicas en el Síndrome de Alagille es significativamente menor (6.7-7%) que las observadas en otros síndromes considerados como desórdenes de deleción de genes contiguos; 50-60% en el síndrome de Prader- Willy y más de 80% en el síndrome Velocardio facial.¹⁵

El hecho que tan pocos pacientes afectados muestren deleciones cromosómicas es un argumento a favor de que se trata de un solo gen responsable del desorden, sin embargo es posible que la distribución de marcadores sea tan compleja que en la actualidad con los métodos disponibles incluso de muy alta resolución para el estudio genético seamos incapaces de detectar microdeleciones que pudieran afectar muchos otros genes.

Se han demostrado mutaciones en el gen Jagged 1, el cual codifica para uno de los cinco ligandos importantes descritos (Jagged-1, Jagged-2, Delta-like-1, Delta-like-2, Delta-like-3) en la vía de señalamiento Notch, y que ha sido involucrada en la determinación celular y regulación del desarrollo del epitelio biliar hasta en 94% de los pacientes.

Las proteínas de señalamiento Notch se expresan ampliamente en el organismo, y su papel en el desarrollo humano y en la enfermedad está poco entendido.

Trabajos recientes demuestran que el SA, aunque con un fenotipo diferente, también se puede deber a mutaciones en los receptores Notch, de los cuales existen 4 tipos: Notch-1, Notch-2, Notch-3 y Notch-4; específicamente en el tipo Notch 2, que tiene su importancia en la formación de conductos a partir de la placa ductal.⁵

Se encuentran mutaciones en el gen JAG 1 en el 88% de los casos, mientras que un 7% presenta deleciones cromosómicas. Entre la mutaciones encontradas, 50% a 70% son esporádicas o de novo, mientras que 30% a 50% son hereditarias.

Las manifestaciones clínicas del SA son muy variables y van desde casos subclínicos hasta grados graves de enfermedad con falla hepática y malformaciones cardíacas complejas, incluso en varios miembros de una misma familia, por lo que el asesoramiento genético y búsqueda intencionada en los familiares del caso índice es imprescindible.⁶⁻¹⁵⁻¹⁶

El diagnóstico ha sido basado tradicionalmente en el hallazgo de escasez de conductos interlobulillares (presente en 91% de los casos), asociada con al menos tres de los cinco criterios mayores que son: colestásis (94%), facies característica (91%), anomalías vertebrales (67%), anomalías oculares (80%) y malformaciones cardíacas (92%)⁵

Dentro de las manifestaciones cardíacas, el soplo cardíaco está presente en un 85% de los casos. Los vasos pulmonares son los más frecuentemente afectados, siendo la cardiopatía más frecuente la estenosis pulmonar o valvular pulmonar.¹⁻³

El defecto cardíaco complejo más frecuente es la tetralogía de Fallot que puede aparecer en 7% a 16% de los afectados. Otros defectos cardíacos menos frecuentes son defectos septales ventriculares, estenosis aórtica y coartación aórtica.

La estenosis de la arteria pulmonar es característica de esta entidad y una de las manifestaciones más frecuentes, hasta en 67% de los pacientes, pero también están presentes otras anomalías vasculares a nivel cerebral, aórtico, renal, celíaco, mesentérico y en subclavias, siendo causa hasta de 34% de la mortalidad en este grupo de pacientes, sobre todo en etapas tempranas.

Las hemorragias intracraneales inexplicables se presentan en 14 a 25% de los pacientes.

El embriotoxón posterior o prominencia de la línea de Schwalbe fue adicionado por *Riley* al síndrome, en 1979. Este signo es más evidente en los sectores oculares nasal y temporal; es una lesión casi constante que se define por lámpara de hendidura, considerado patognomónico aunque no específico, pues se puede hallar en otras causas de colestásis crónica.³⁻⁷

El embriotoxón posterior que se encuentra entre el 78% y el 89% de los casos . Es una alteración de la cámara anterior del ojo, que se detecta al examen con lámpara de hendidura y que no afecta la agudeza visual.

Esta alteración se puede observar en un 8% a 15% de la población sana. Otros hallazgos menos frecuentes son retinitis pigmentosa y afectación del iris por destrucción de la membrana de Descemet.¹⁸⁻¹⁹

El espectro de los cambios retinianos pigmentarios inicialmente fueron atribuidos a deficiencias dietarias secundarias a mala absorción intestinal, sin embargo estos cambios han podido ser vistos en pacientes con niveles normales de vitaminas E y A.

En la mayoría de pacientes el pronóstico visual es bueno, aunque se ha reportado cierta aunque infrecuente alteración de la agudeza visual. Hallazgos que también han sido reportados incluyen microcórnea, queratocono, distrofia macular congénita, cámara anterior estrecha, exotropia, pupila ectópica, y anomalías coroideas.

Entre 33% y 87% de los enfermos presenta malformaciones esqueléticas, como hemivértebras (vértebras“en mariposa”) como lo más frecuente, hipoplasia de los cuerpos vertebrales, o alteraciones costales.

La incidencia de hemivértebras en la población general es desconocida ya que esta anomalía es en general asintomática y se encuentra sólo de manera incidental. Otras anomalías esqueléticas reportadas incluyen estrechamiento de los espacios interpedunculares a nivel de espina lumbar, espina bífida oculta y fusión vertebral.

La histología hepática clásica, aunque no exclusiva de esta enfermedad, es la ausencia o reducción del número de conductos biliares (ductopenia). Para hacer este diagnóstico se requieren un número

de seis a 10 espacios porta como mínimo y tener un índice de conductos biliares interlobulillares/área portal menor de 0.5 a 0.75.⁷⁻⁸⁻¹⁵⁻¹⁶

La mayoría de los portadores de síndrome de Alagille, hasta el 90%, presentan escasez de conductillos biliares. A pesar de que ésta se considera la manifestación más importante del síndrome, puede no estar presente en todos los afectados.

Serías importantes de pacientes con Síndrome de Alagille han demostrado que la escasez de conductos está presente en 60% de niños, a los cuales se les realizó la biopsia antes de los seis meses de edad y en 95% cuando la biopsia fue obtenida después de esta edad.

Los dimorfismos faciales se caracterizan por frente amplia, hipertelorismo, ojos hundidos, mentón puntiagudo, así como nariz recta con punta abultada.

Se han reportado otros hallazgos menos frecuentes; existe afección renal en 40- 70% de los casos, la que se caracteriza por una gran variedad de alteraciones estructurales y funcionales primarias y adquiridas, tales como falla renal, proteinuria, riñón solitario, riñón ectópico, pelvis bífida, duplicación de uréter, y quistes siendo la acidosis tubular renal la alteración más frecuentemente encontrada.¹¹

También se pueden presentar insuficiencia pancreática y hemorragia intracraneal espontánea hasta en 15% de los casos. Otros hallazgos son el retardo en el crecimiento y del desarrollo psicomotor.

Además de estos signos mayores, puede presentar: retraso de la pubertad o hipogonadismo, voz o llanto peculiar, hipoplasia de la vena porta, neuropatía periférica, hipotiroidismo, insuficiencia pancreática, infecciones respiratorias, xantomos y retraso mental.

Se puede encontrar retardo mental en 30% de los casos (IQ 60-80) y se encuentra falla de crecimiento en 50% a 90% de los afectados.

Entre las anomalías menores que se han asociado a este síndrome, los xantomos son debidos a los altos niveles de colesterol (mayores a 500 mg/dl) los cuales pueden encontrarse en zonas de flexión de los dedos, palmas, cuello, región inguinal, hueso poplíteo.

Los exámenes de laboratorio pueden mostrar aumento de la bilirrubina conjugada ,concentraciones de fosfatasa alcalina y gammaglutamil transferasa (GGT) elevadas de 3 a 20 veces del valor normal, y valores séricos de colesterol y triglicéridos muy elevados. ²

El 50 % presentan evolutivamente signos de hipertensión portal e insuficiencia hepática, que hacen necesario el trasplante durante la edad pediátrica. El pronóstico por la hepatopatía es mejor en los casos de inicio tardío.

A pesar de lo ya comentado, realizar el diagnóstico es difícil ya que existen más de cien causas de colestásis neonatal y no existen de manera aislada hallazgos bioquímicos ,radiológicos específicos para el síndrome y deben considerarse otras causas antes de sospechar de su presencia.

Los resultados de los estudios iniciales de gammagrafía, colangiograma y biopsia hepática pueden mimetizar a aquellos que se observan en la AVB, por lo que se deben buscar intencionadamente los otros hallazgos clínicos y antecedentes familiares con el objetivo de evitar someter al paciente a un procedimiento quirúrgico innecesario. ¹⁵⁻¹⁶

Algunos reportes en la literatura sugieren que los pacientes con SA, a los cuales se les realizó un procedimiento de hepatoportoenteroanastomosis o colecistoportostomía, tienen peor pronóstico y requieren de trasplante hepático en un porcentaje elevado (43%).

Debido a que no existe un beneficio con el procedimiento de derivación, y que además éste trae consigo posibles complicaciones como colangitis éste debe de ser evitado. ⁶

El diagnóstico de AVB no debe basarse exclusivamente en los resultados del gammagrama hepatobiliar, ya que la falta de excreción puede estar relacionada con colestásis intrahepática grave más que con obstrucción extrahepática.

En una serie de 92 pacientes con SA, hubo ausencia de paso del trazador en 61% de los casos.

La presentación clínica del SA puede ser similar a la AVB extrahepática, por lo que hasta un tercio de los pacientes con SA son sometidos a laparotomía y colangiografía transoperatoria que muestran hallazgos sugestivos de AVB y en los que posteriormente se demuestra reúnen los criterios para SA.

Esto sugiere la posibilidad de que ambas entidades coexistan en la misma persona, o bien, que se haya hecho un diagnóstico erróneo de AVB.

En cuanto al diagnóstico diferencial éste puede ser difícil existen más de 100 causas específicas de colestásis neonatal tal como se planteó antes en este trabajo, y no existen manifestaciones clínicas, bioquímicas, radiológicas o incluso histológicas específicas para éste síndrome. Por lo anterior deben considerarse otras posibilidades por orden de frecuencia y de urgencia en su diagnóstico como sepsis y la atresia de vías biliares extrahepáticas.¹⁻²⁻¹⁰⁻¹¹

La biopsia hepática usualmente mostrará paucidad de conductos biliares en el síndrome de Alagille, aunque también puede haber datos que sugieran hepatitis neonatal o incluso colestásis extrahepática como lo es la proliferación de conductillos biliares.

Debido a que incluso el estudio histopatológico puede no ser concluyente el diagnóstico se ha sugerido que el diagnóstico pueda hacerse fundamentado fuertemente por los hallazgos clínicos, como se demuestra en la descripción original de Alagille *et al*, en la que 73 de 80 pacientes mostraron colestásis y tuvieron al menos 2 características mayores.

Otros desórdenes asociados con colestásis intrahepática aunque muy raros en muchos casos y limitados a población específica, incluyen enfermedad de Byler, colestásis Noruega (Síndrome de Aegenaes), Colestásis de los indios norteamericanos, Colestásis intrahepática benigna recurrente (BRIC), Síndrome de Zellweger y deficiencia de alfa 1 antitripsina. La discriminación cuidadosa de estas etiologías es necesaria debido a las extremas diferencias en pronóstico e implicaciones genéticas para la familia.

No existe un tratamiento médico específico. Está indicado el apoyo nutricional, suplemento vitamínico fundamentalmente del grupo de las liposolubles, así como tratamiento sintomático del prurito.

El tratamiento se deberá enfocar al manejo de la colestásis, 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. 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 rascado.

La terapia con antihistamínicos puede proveer cierto alivio. El prurito intratable continúa siendo una indicación para trasplante 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 trasplante hepático se reserva para aquellos pacientes que desarrollan cirrosis con insuficiencia hepática o aquellos que presentan prurito incoercible.

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 trasplante hepático.

De 21% a 31% de los pacientes requieren a los 19 años de vida de un trasplante hepático, siendo las principales indicaciones falla hepática, hipertensión portal refractaria, fracturas óseas, prurito incoercible y xantomatosis.¹⁷⁻¹⁸

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.

Por lo tanto, en todo paciente con síndrome de Alagille, el manejo debe ser multidisciplinario estando a la cabeza el gastroenterólogo pediatra.

El manejo integral de dichos pacientes permitirá establecer diagnósticos oportunos e impactar de manera positiva en su calidad de vida.¹⁶⁻²⁰

JUSTIFICACIÓN

El complejo de Alagille es una entidad de presentación rara para el cual se conoce una incidencia de 1 caso entre 70- 100/000 recién nacidos y estos datos provienen principalmente de literatura norteamericana ya que en Latinoamérica no existen estadísticas confiables, ni grandes series publicadas quizá debido a lo complejo que resulta su discriminación clínica y que por tanto requiere de recursos humanos y tecnológicos no siempre accesibles para el diagnóstico.

El reconocimiento temprano de las alteraciones que integran el cortejo del síndrome es de vital importancia para que el pequeño paciente sea canalizado a una institución que sea capaz no sólo de sospechar su presencia, sino de integrar su diagnóstico, e identificar complicaciones tempranas que están ya presentes en un porcentaje importante de los pacientes al momento del mismo, de igual forma que cuente con la infra estructura para el manejo médico y quirúrgico integral del paciente y poder de esta manera impactar de manera importante en la calidad de vida del niño.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez no existen descripciones clínicas de los casos que se atienden con este diagnóstico, únicamente se han publicado casos aislados en revistas médicas, y consideramos que es de relevancia que al ser un hospital con reconocimiento a nivel internacional y de referencia a nivel nacional para el diagnóstico, tratamiento médico y sobre todo para la resolución quirúrgica definitiva de la patología hepática pediátrica se cuente dentro de sus anales con una descripción de su casuística que se cree puede ser la más grande a nivel nacional.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Dar a conocer las características clínicas de los 16 pacientes pediátricos en los cuales se integró el diagnóstico de Síndrome de Alagille en un periodo de 11 años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir la distribución en cuanto a sexo, edad al inicio de la sintomatología, diagnóstico inicial con el que son referidos los pacientes a nuestro centro, tiempo entre el inicio de síntomas y su diagnóstico, características clínicas que conformaron su espectro, complicaciones al momento del diagnóstico, principales alteraciones de laboratorio, y tiempo hasta el trasplante en aquellos que se logró este último.

METODOLOGIA

1.- Tipo de estudio:

Por la participación del investigador: Observacional.

Por su propósito: Descriptivo.

Por su temporalidad: Retrospectivo .

Por la recolección de datos: Retrolectivo.

2.- Diseño del estudio:

a) MARCO MUESTRAL

2.1 UBICACIÓN-ESPACIO-TEMPORAL DEL ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, incluyó aquellos pacientes con diagnóstico de Síndrome de Alagille el periodo comprendido entre abril de 1999 a diciembre de 2011.

2.2 SUJETOS DE ESTUDIO:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de cualquier edad y sexo que contaran con diagnóstico de síndrome de Alagille tomando en cuenta al menos tres de los siguientes criterios: biopsia hepática, alteraciones cardiovasculares, óseas, oftalmológicas, renales, facies típica.
- Pacientes que contaran con expediente completo.
- Pacientes que contaran con biopsia hepática en el expediente.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

- Pacientes en los que hubo sospecha pero no se concluyó el diagnóstico específico.
- Pacientes que con biopsia hepática no concluyente en el expediente.

2.3 VARIABLES:

Edad de inicio: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el inicio de la sintomatología. (Cuantitativa discontinua) Unidad de medida: meses .

Edad de referencia: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de referencia al Hospital Infantil de México. (Cuantitativa discontinua) Unidad de medida: meses.

Sexo: Fenotipo definido al examen físico. Cualitativa dicotómica (masculino o femenino).

Diagnóstico de referencia: Sospecha diagnóstica con el que fueron referidos los pacientes que integraron el estudio para ser enviados a este hospital. (Cualitativa)

Tiempo que tomó integrar el diagnóstico: Tiempo transcurrido desde el momento de atención de primera vez en el Hospital Infantil de México hasta que contaron con criterios completos para integrar el diagnóstico de Síndrome de Allagille. (Cuantitativa discontinua). Unidad de medida meses.

Presencia de cardiopatía: Diagnóstico en el expediente de malformación cardiaca en base a valoración por cardiólogo. (cualitativa dicotómica) Con/Sin.

Presencia de facies: Descripción en el expediente de al menos 3 de los datos descritos clásicamente. (cualitativa dicotómica) Con/Sin.

Presencia de nefropatía: Que contaran con alguna prueba de función renal y/o alteraciones morfológicas demostradas por estudio de imagen. (cualitativa dicotómica) Con/Sin.

Presencia de alteración ocular: Descripción en el expediente de cualquier malformación en ojos de los siguientes: embriotoxón posterior, retinitis pigmentaria, malformación retinal. (cualitativa dicotómica) Con/Sin.

Presencia de alteración ósea: Demostración de alguna malformación en estudio radiográfico. (cualitativa dicotómica) Con/Sin.

Presencia de varices esofágicas: Descripción endoscópica de varices en esófago. (cualitativa dicotómica) Con/Sin.

Presencia de dislipidemia: Demostración en el expediente de al menos una de las siguientes: Hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia.

Cuadro clínico: Descripción de síntomas durante el interrogatorio inicial (Cualitativa).

Trasplante. Descripción en el expediente de que se realizó trasplante. (cualitativa dicotómica) Con/Sin.

RESULTADOS

De los expedientes solicitados al archivo clínico se recibieron 23 de los cuales se eliminaron 7. Se estudiaron 16 expedientes completos en los que se integró el diagnóstico de síndrome de Alagille en base a criterios internacionales.

Predominó la afección en pacientes de sexo masculino sobre los de sexo femenino, con una prevalencia de 64.7 % y 35.3% respectivamente.⁶ Ninguno de ellos contaba con antecedentes heredofamiliares de relevancia para el padecimiento actual.

(Ver gráfico 1)

La edad de comienzo de los síntomas osciló desde la primera semana de vida hasta el tercer mes con una media de 2.76 semanas.

(Ver cuadro 1)

En todos los casos el paciente acudió con un padecimiento actual que incluía: ictericia progresiva y persistente, seguida de acolia, coluria, prurito y dificultad para la ganancia ponderal.

El hallazgo auscultatorio a nivel cardíaco fue en 2 casos un soplo sistólico de grado variable, a nivel abdominal a la exploración fue en todos los casos la hepatomegalia no dolorosa, aumento del perímetro abdominal y aumento de la red venosa colateral superficial.

El diagnóstico de referencia a nuestro hospital en la mayoría de ellos fue el de síndrome colestásico, sólo un paciente fue referido como hepatitis neonatal y dos casos como atresia de vías biliares extrahepáticas.*(Ver cuadro 2)*

La edad de los pacientes al momento de atención de primera vez en nuestro hospital osciló entre 20 días de vida a 6 años de edad, con una media de 20 meses.

Los principales criterios con los que se realizó el diagnóstico fueron síndrome colestásico, el cual estuvo presente en el 100% de los casos al momento de referencia a nuestro hospital, cardiopatía congénita y facies compatible. *(Ver gráfico 2)*

En todos los casos se contó con biopsia compatible con síndrome de Alagille, en 3 casos el diagnóstico se confirmó con el estudio anatomopatológico en el órgano explantado.

El tiempo que transcurrió para integrar el diagnóstico del síndrome fue en promedio 6 meses a partir del momento de la primera consulta en nuestro hospital. El caso en el que se realizó de manera más tardía fue en un paciente de 4 años 7 meses de vida.

En nuestros pacientes la cardiopatía se detectó en 11 de 16 casos representando 68.7%, siendo la estenosis de la arteria pulmonar la alteración más frecuente, estando presente en 8 de 16 casos (50%), 6 casos de manera aislada y en 2 casos acompañada por Persistencia del Conducto Arterioso.

En los casos de afección pulmonar, pura la rama izquierda fue la mayormente afectada. Entre los defectos septales se encontraron un caso de comunicación interventricular y dos casos de persistencia del conducto arterioso.

Se encontró un caso de insuficiencia valvular aórtica leve y un caso de estenosis valvular pulmonar ambos casos de manera aislada. Se encontraron 5 pacientes con corazones sanos.

(Ver gráfico 4)

Los dimorfismos faciales se caracterizaron por frente amplia, hipertelorismo, ojos hundidos, y mentón puntiagudo, lo cual se describió en 12 pacientes (75%). Sin embargo es importante mencionar que en 4 casos no se encontró descripción de la misma en el expediente.

Se encontraron alteraciones oftalmológicas en 7 pacientes (43.7%), siendo el embriotoxón posterior la alteración encontrada en todos los casos. En dos casos no se encontró reporte del departamento de oftalmología en los expedientes.

Hubo alteraciones óseas en 3 pacientes (19.3%), correspondiendo en todos los casos a vertebras en alas de mariposa, no hubo otras alteraciones.

En dos casos no se encontraron notas del servicio de ortopedia en los expedientes por lo que no se pudo hacer dicha discriminación.

Entre las alteraciones que no forman parte de los criterios diagnósticos las alteraciones renales fueron las principales, encontrando 4 pacientes afectados (25%); de los cuales un caso corresponde a agenesia renal derecha acompañada de ectasia pielocaliceal contralateral; 2 casos a acidosis tubular renal, y un caso a nefrocalcinosis documentado mediante ultrasonograma transabdominal .

La función renal no mostró alteraciones significativas en las evaluaciones periódicas.

Dentro de los hallazgos descritos en la literatura como menores se encontró una prevalencia de 92% para alteración en la cifra de lípidos séricos.

La hipercolesterolemia aislada fue la principal alteración en 10 de 16 pacientes (62.5%); en 2 de 16 casos se encontró dislipidemia mixta (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) representando 12.5% e hipertrigliceridemia aislada en dos casos.

(ver gráfica 3)

Las pruebas de excreción de bilirrubina estuvieron alteradas en grado variable. Las cifras de bilirrubina oscilaron de 5 a 25mg/dl, así como las transaminasas que iban de 3 a 10 veces los valores normales para edad y sexo.

Las complicaciones al momento del diagnóstico fueron secundarias a la presencia de hipertensión portal, se estudió a todos los pacientes mediante endoscopia encontrando várices esofágicas en 11 de 16 pacientes al momento de su primera evaluación (68.7%) ; de los cuales 7 fueron de primer grado correspondiendo a 50% , y 4 de segundo grado, (25%), según la clasificación de Paquet. Habiéndose presentado sangrado de tubo digestivo en sólo un paciente.

La gastropatía hipertensiva se encontró de manera aislada en un paciente y en otro caso acompañando a várices esofágicas grado II.

(ver gráfico 3)

El 100% de los pacientes presentaron algún grado de desnutrición; 8 de los cuales (50%) tuvieron criterios para desnutrición de 1er grado según peso para la talla, 5 casos (31.2%) para desnutrición de segundo grado y 18.7% para tercer grado. La talla para la edad se vio afectada en 25% es decir 4 pacientes.

(ver gráfico 3)

En 5 pacientes se realizó portoenteroanastomosis tipo Kasai previo a su admisión a este hospital siendo infructuosos en todos los casos.

En un paciente fue posible determinar la presencia del gen JAG 1, de igual forma se realizó el tamizaje a sus padres resultando negativo.

En 7 pacientes fue posible realizar el tratamiento definitivo mediante trasplante hepático, es decir un 43.75% en 5 de estos casos se trató de donador cadavérico y en 2 casos de donador vivo relacionado. El tiempo de espera para el trasplante osciló entre un mes y 5 años.

En 6 de los casos el procedimiento fue exitoso, con una supervivencia hasta el momento del 100%. En el caso restante se produjo la muerte del paciente en el segundo día del postoperatorio por edema agudo pulmonar y choque séptico.

De los pacientes trasplantados todos continúan en vigilancia periódica multidisciplinaria, el mayor de ellos cuenta actualmente con 12 años de edad, y fue trasplantado de donador cadavérico a la edad de 7 años.

Del total de pacientes que integran nuestra casuística 2 fallecieron por complicaciones hemodinámicas e infecciosas en lista de espera, y 1 caso en el postoperatorio de trasplante hepático, este último a la edad de 10 años. En los casos anteriores a la edad de 2 y 3 años.

Siete de los pacientes continúan en lista de espera para trasplante hepático el menor de ellos tiene 3 años de edad y el mayor 13 años de edad. (Ver gráfica 5)

DISCUSIÓN

En la presente serie de casos hubo predominancia de afección por el sexo masculino 2:1, lo que contrasta con lo reportado a nivel internacional en diversas series en las cuales no se había encontrado preponderancia por ningún género.¹⁻²

En México existe sólo otra serie de casos reportada en 2007 por Ruíz y cols., que comprendió 12 pacientes en la que se reportó una prevalencia de 50% para cada género.¹⁰

En cuanto a la edad de comienzo de los síntomas los resultados van de acuerdo con lo reportado internacionalmente incluso por Alagille y cols., 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.¹

La edad de atención de primera vez en nuestro hospital contrasta con lo temprano de la aparición de los signos y síntomas de la enfermedad, sin embargo cabe destacar que lo anterior puede deberse a que no somos un hospital de primer contacto lo que retrasa la intervención diagnóstica y terapéutica de estos pacientes.

Sin contemplar el síndrome icterico que como se ha mencionado es universal, la alteración a nivel cardiovascular fue la más prevalente en esta serie de casos, la forma más común de afección cardiaca involucró a la arteria pulmonar y sus ramas, lo anterior va de acuerdo a los hallazgos de series internacionales, en las que la afección cardiovascular estas se reporta hasta en 85%.¹⁻³

Otras en orden decreciente de frecuencia incluyeron defectos septales, insuficiencia valvular, aunque la mayoría de estas malformaciones fueron hemodinámicamente insignificantes, cuando son severas dan cuenta de la mayoría de las muertes en algunas series.⁸

La malformación más compleja asociada a la afección de arteria pulmonar es la Tetralogía de Fallot que aparece en 7-9%, otras menos frecuentes como coartación aórtica, anomalías vasculares sistémicas como estenosis de la arteria renal o carotídea, no fueron encontradas en nuestra serie.

El porcentaje de pacientes en los que se encontró la facies descrita como típica o compatible con el síndrome de Alagille (62.5%) fue más bajo que lo descrito en la literatura para este criterio mayor ya que se reporta hasta 90%.¹⁻¹⁰⁻¹¹ Importante es mencionar que la facies puede no estar presente en los primeros meses de vida lo que puede explicar la diferencia con los reportes de otras series de casos. Algunos autores postulan que existe importante variación inter observador y que esto puede influir en la identificación de estas características, y aún más, que éstas son un común denominador de colestásis tanto temprana como tardía y que puede incluso describirse como “ facie colestásica” y ser por tanto no privativa del síndrome de Alagille.

En cuanto al criterio oftalmológico se encontró afección en 43.7% en todos los casos se trató de embriotoxón posterior, lo que contrasta con lo reportado por otros autores quienes han descrito anomalías oftalmológicas hasta en 85% de los casos, sin embargo en la serie mexicana de Ruíz en 2007 se reportaron alteraciones oftalmológicas únicamente en 2 de 12 pacientes lo que correspondió a 16.7%, ambos pacientes con embriotoxón posterior.¹⁰

Otros hallazgos menos frecuentes como retinitis pigmentosa y afectación del iris por destrucción de la membrana de Descemet no fueron reportados.

En cuanto a las alteraciones renales, nuestros hallazgos concuerdan con lo descrito en otras series en donde la acidosis tubular renal es la principal alteración a este nivel.

En 5 casos se había realizado previo ingreso a este hospital portoenteroanastomosis tipo Kasai, algunos reportes en la literatura sugieren que los pacientes con Síndrome de Alagille , a los cuales se les realizó un procedimiento de hepatoportoenteroanastomosis o colecistoprostomía, tienen peor pronóstico y requieren de trasplante hepático en un porcentaje elevado (43%) que es el doble de aquellos a los que no se les realiza dicho procedimiento. Debido a que no existe un beneficio con el procedimiento de derivación, éste debe de ser evitado.^{14,22,23}

El estudio de genética pudo determinar la presencia del gen JAG 1 en un solo paciente lo que concuerda con los porcentajes reportados por otras series en las cuales se informa un bajo porcentaje de alteraciones citogenéticas.¹⁵ En el estudio de Zhang F. y Cols., que incluyó 21 pacientes, uno solo mostró delección en el cromosoma 20 y en otra serie, de Desmaze C. y Cols., 14 pacientes fueron sometidos a screening y en ninguno pudo demostrarse la presencia de delecciones del cromosoma 20 incluso por técnicas de alta resolución.¹⁶

En cuanto al trasplante hepático que es el tratamiento definitivo del síndrome se realizó en 7 pacientes con un porcentaje de supervivencia a destacar y que puede equipararse al de grandes centros internacionales.

La sobrevida de los receptores pediátricos de un trasplante hepático ha mejorado dramáticamente en los últimos 20 años. La mayoría de los principales centros de trasplante en el mundo informan de una sobrevida al año cercana a 85% aun para receptores menores de 10 kg donde la sobrevida es menor (80-85%).

El principal factor de riesgo que afecta negativamente la sobrevida es la condición clínica del paciente antes del trasplante hepático o la severidad del padecimiento de base, siendo más pobre en los pacientes hospitalizados o en unidades de Cuidados Intensivos.

El *Programa de Trasplante Hepático del Hospital Infantil de México Federico Gómez* inició su actividad en junio de 1998 y sus resultados ya han sido publicados. La serie de pacientes de TH pediátrico del Hospital Infantil de México es la más grande y con mejores resultados del país.

Hasta la fecha se han efectuado 40 trasplantes en 39 pacientes. La mayoría de los receptores han sido lactantes o preescolares (30/40) y con peso menor de 15 kg (27/40). El rango de edad ha sido de 0.7 a 17.2 años y el peso de 6.5 a 66 kg.

Las indicaciones para el trasplante han sido las habituales para una serie pediátrica: atresia de vías biliares 25, tirosinemia tres, hepatitis neonatal tres, hepatitis crónica autoinmune dos, hepatitis fulminante dos, cirrosis criptogénica dos, hiperoxaluria primaria uno, hipercolesterolemia familiar una y retrasplante por rechazo crónico uno. De los receptores, 72% han sido mujeres.

De los trasplantes, 82% han sido de órgano completo de donador cadavérico y 18% han sido trasplantes segmentarios de donador vivo (8%) o cadáver (10%). La sobrevida actuarial del paciente a un año en el segundo grupo es de 91.6%.²⁰

CONCLUSIONES

El Síndrome de Alagille es una entidad rara, pero ampliamente descrita por lo que deberá ser tomada en cuenta dentro del espectro etiológico del síndrome colestásico, si bien su manejo médico requiere de alta especialidad en centros de tercer nivel de atención, esto no debe ser motivo para desalentar al paciente y su familia sobre el pronóstico del mismo.

El pronóstico del paciente con síndrome de Alagille a largo plazo depende de la severidad de la enfermedad hepática y las malformaciones acompañantes, en la mayoría de los casos el tratamiento definitivo mediante trasplante hepático es exitoso.

La calidad de vida que se obtiene después del trasplante hepático es excelente y en la mayoría de los casos los niños logran una completa rehabilitación y reintegración a la sociedad, presentan un crecimiento y desarrollo post-trasplante muy cercano a lo normal, e incluso muestran una aceleración inmediata después del mismo.

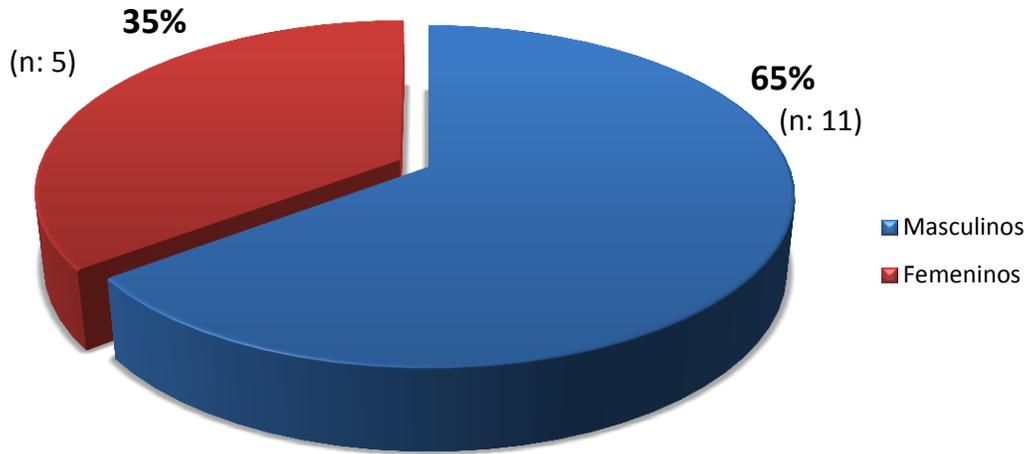
Los resultados en este grupo de alto riesgo demuestran que el trasplante hepático pediátrico es factible y en nuestro medio se reportan curvas de sobrevida actuarial comparables a las de centros extranjeros.

Por lo tanto, en todo paciente con síndrome de Alagille, el manejo debe ser multidisciplinario estando a la cabeza el gastroenterólogo pediatra.

El manejo integral de dichos pacientes permitirá establecer diagnósticos oportunos e impactar de manera positiva en su calidad de vida.

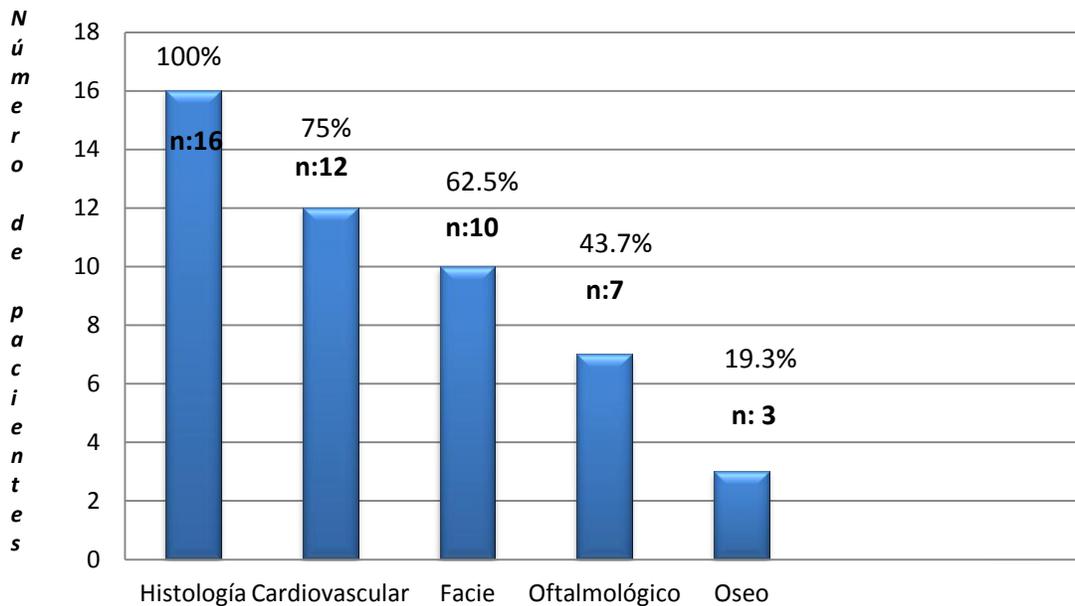
APENDICES

Total de pacientes con Síndrome de Alagille (n:16)



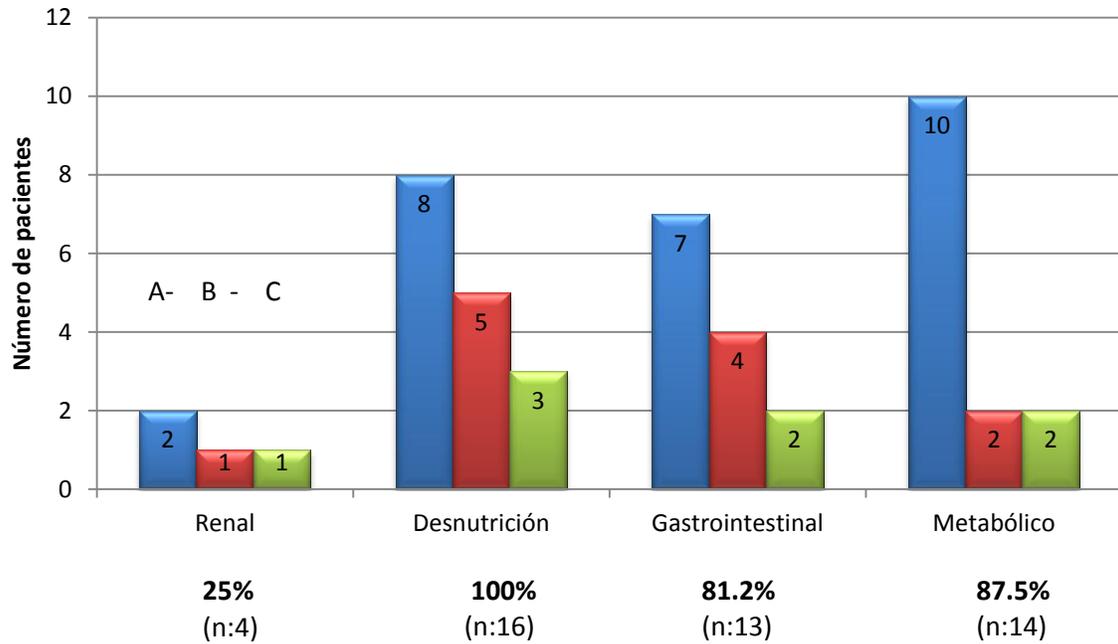
Gráfica 1. Distribución de pacientes según sexo. Se muestran en negritas los porcentajes y entre paréntesis el número.

Criterios diagnósticos de Síndrome de Alagille



Gráfica 2. Se muestran los criterios diagnósticos del Síndrome de Alagille en orden decreciente arriba en porcentaje y abajo en negritas su número.

Otros Hallazgos en pacientes con Síndrome de Alagille



Gráfica 3. Otros Hallazgos. Se muestran los hallazgos que no forman parte de los criterios diagnósticos presentados por los pacientes que integran nuestra serie de casos.

En negritas el porcentaje y entre paréntesis el número de pacientes para cada apartado.

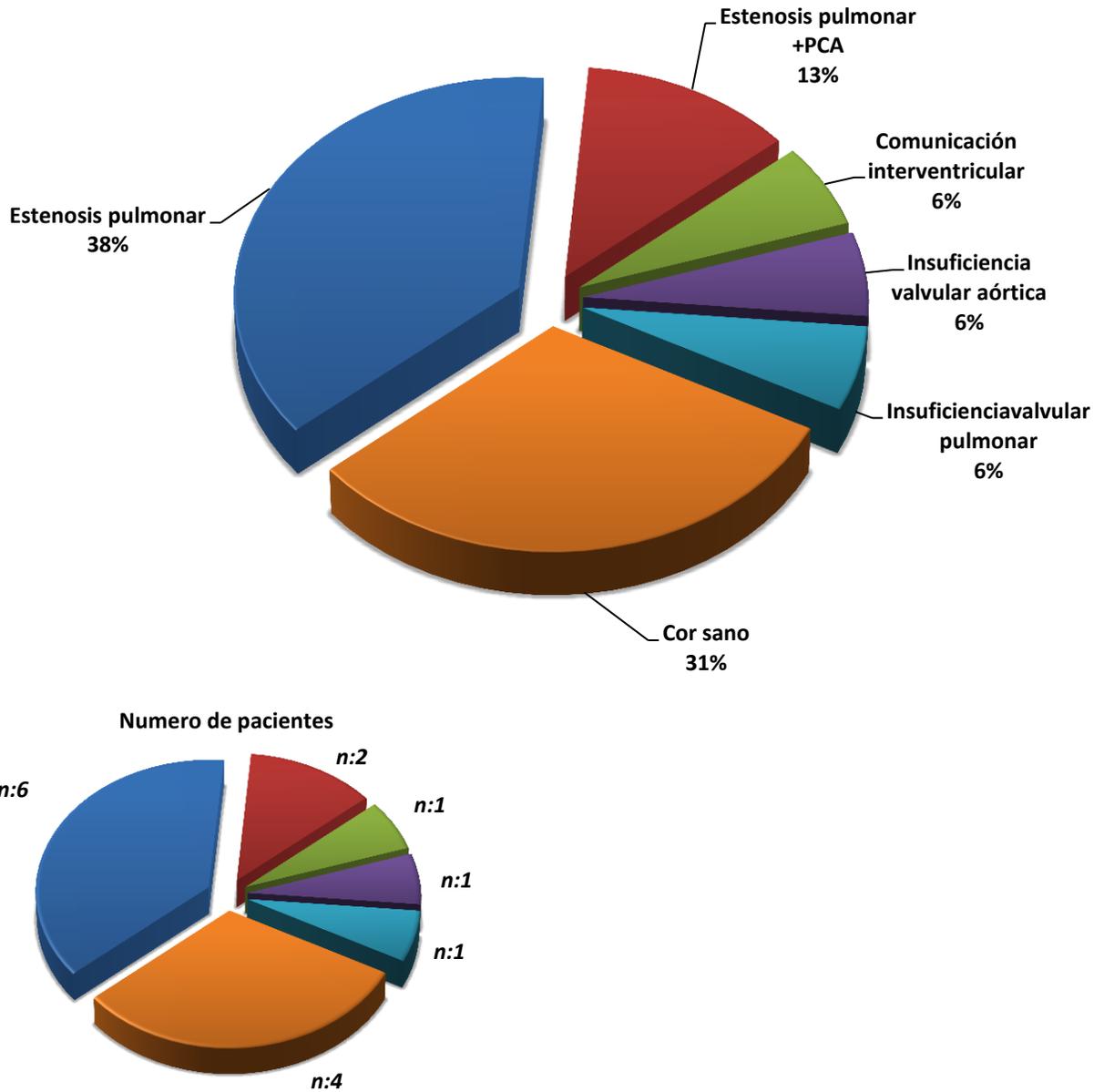
Renal: a) Acidosis Tubular Renal ; b) Nefrocalcinosis; c) Agenesia renal derecha.

Desnutrición: a) 1er grado; b) 2do grado; c) 3er grado.

Gastrointestinal: a) Varices esofágicas GI; B) VEGII; C) Gastropatía hipertensiva.

Metabólico: a) Hipercolesterolemia; b) Hipertrigliceridemia; c) Dislipidemia mixta.

Afección Cardiovascular en pacientes con Síndrome de Alagille



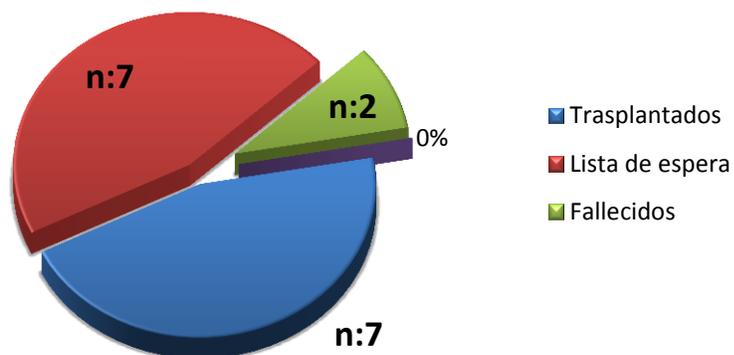
Número Total: 16

Gráfica 4. Distribución de pacientes con Síndrome de Alagille que mostraron afección cardiovascular. Arriba a la derecha se muestran los porcentajes y abajo a la izquierda en número.

Estado actual de pacientes con Síndrome de Alagille



Número de pacientes con Síndrome de Alagille.



Gráfica 5. Estado actual de los pacientes que integran la serie.
Arriba a la derecha se muestran los porcentajes y abajo a la izquierda el número.

CUADROS.

Cuadro 1.

	Número	Mínimo	Máximo	Media
EDAD EN SEMANAS DE INICIO DE SINTOMAS	17	1	12	2.76
	17			

Cuadro 2.

Diagnósticos de referencia

	Frecuencia	Porcentaje
<i>Sx colestásico</i>	13	81.2
<i>Atresia Vías Biliares</i>	2	12.5
<i>Hepatitis neonatal</i>	1	6.2
<i>Total</i>	16	100.0

BIBLIOGRAFÍA

1.-Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, OdievreM, Dommergues JP. Syndromic paucity of interlobularbile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic displasia):review of 80 cases. J Pediatr. 1987; 110: 195-200.

2.-Alagille D, Habib EC, Thomassin N.L'atresie des voies biliaires intrahepatiques avec voies biliaires extrahepatiques permeables chezl'enfant. A propos de 25 observations. Paris: EditionsMedicales Flammarion, 1969:301-18.

3.-Watson GH, Miller V. Arteriohepatic dysplasia, familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease. Arch Dis Child 1973;48:459-66.

4.- Ian D Krantz, David A Piccoli, Nancy B Spinner, Alagille syndrome. MedGenet 1997;34:152-157.

5.-Archivos de Pediatría del Uruguay 2010; 81 (3)

6.- Rodrigo Vázquez-Frias, Liliana Worona-Dibner, María de Lourdes Cabrera-Muñoz, Stanislaw Sadowinski-Pine .Bol Med Hosp Infant Mex. Vol. 66, marzo-abril 2009

7. Miethke AG, Balistreri WF. Approach to neonatal cholestasis. En: Walkers, editor. Pediatric gastrointestinal disease. 5a ed. BC Decker Inc.; 2008. p. 789-801.

8.- Suchy FJ. Approach to the infant with cholestasis. En:Liver disease in children. 3a ed. Cambridge University Press; 2007. p. 179-89.

9.- Ruben E, Quiros-Tejeria RE, Ament ME, Heyman MB,Martin MG, Rosenthal P, et al. Variable morbidity in Alagille syndrome: A review of 43 cases. J Pediatr GastroenterolNutr. 1999; 29: 431-8.

- 10.- Ruíz M, Michel Fernando, Cervantes R, et al. Reporte de 12 casos de Síndrome de Alagille. *Rev Enf Inf Ped* 2007; 29: 13:7
- 11.- Cavataio F, Guandalini S. Jaundice in the newborn and young infant. *Essential Pediatric Gastroenterology, Hepatology, & Nutrition*. Mc Graw Hill, 2005; 1st edition, chapter 8th; Pgs: 111-22.
- 12.- 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.
- 13.- Harendza S, Hubner CA, Glaser C, Burdelski M, Thaiss F, Hansmann I, et al. Renal failure and hypertension in Alagille syndrome with a novel JAG1 mutation. *J Nephrol*. 2005; 18: 312-7.
- 14.- 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.
- 15.- Zhang F, Deleuze JF, Aurias A, et al. Interstitial deletion of the short arm of chromosome 20 in arteriohepatic dysplasia (Alagille syndrome). *J Pediatr* 1990; 116:73-7.
- 16.- Desmaze C, Deleuze JF, Dutrillaux AM, et al. Screening of microdeletions of chromosome 20 in patients with Alagille syndrome. *J Med Genet* 1992; 29:233-5.
- 17.- Jiménez JJR y cols, Un caso del síndrome de Alagille. *Rev Mex Ped* 2007; 4:152-7
- 18.- Spinner NB, Colliton RP, Crosnier C, Krantz ID, Hadchouel M, Meunier-Rotival M. Jagged mutations in Alagille syndrome. *Hum Mutat* 2001; 17: 18-33.
- 19.- Bucuvalas JC, Ryckman FC. Long-term outcome after liver transplantation in children. *Pediatr Transpl* 2002; 6: 30-6.
- 20.- Varela-Fascinetto G, et al. *Trasplante hepático en niños*. *Rev Invest Clin* 2005; 57 (2): 273-282