



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“CARACTERISTICAS CLINICAS EN NIÑOS CON SINDROME DE
ALAGILLE CON REFERENCIA A LAS CARDIOPATIAS”**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE

**ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA**

PRESENTA:

DRA. PRISCILLA VAZQUEZ

TUTOR:

DR. JESÚS DE RUBENS FIGUEROA



CIUDAD DE MEXICO, 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



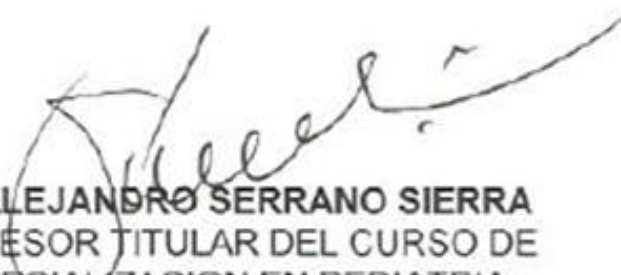
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

**"CARACTERISTICAS CLINICAS EN NIÑOS CON SINDROME DE ALAGILLE
CON REFERENCIA A LAS CARDIOPATIAS"**




DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA





DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JESÚS DE RUBENS FIGUEROA
TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVITO QUINTANA
FÍS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO
ASESORES METODOLÓGICOS

AGRADECIMIENTOS

Primero agradezco a Dios por guiar mi camino, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad, por bendecirme para llegar hasta donde he llegado.

A mis padres, por apoyarme y confiar en mí siempre.

Agradezco infinitamente al Dr. Rojas, por su inmenso cariño, paciencia y comprensión, por apoyarme siempre, por ser un gran gran amigo.

Agradezco al Instituto Nacional de Pediatría por darme la oportunidad de formarme como pediatra de excelencia.

Agradezco a la Dra. Rosaura Rosas, por su comprensión y apoyo durante mi residencia en este instituto, su paciencia y motivación para lograr todas mis metas.

Agradezco al Dr. Esquivel por su tiempo y consejos, en los momentos más difíciles de la residencia.

Al Dr. Jesús de Rubens Figueroa por su esfuerzo y dedicación, quien con sus conocimientos y experiencia, guiaron esta tesis.

A la Dra. Cravioto y al Físico Fernando Galván por su tiempo y paciencia, sin ellos no sería posible la entrega de la presente tesis en tiempo y forma.

ÍNDICE

1. MARCO TEORICO
 - 1.1 ANTECEDENTES GENERALES
 - 1.1.1 DEFINICION DEL PROBLEMA
 - 1.1.2 EPIDEMIOLOGIA Y ESTADISTICAS
 - 1.1.3 FISIOPATOLOGIA
 - 1.1.4 DIAGNOSTICO
 - 1.1.5 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL
 - 1.1.6 TRATAMIENTO
 - 1.1.7 PRONOSTICO
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
3. JUSTIFICACION
4. OBJETIVOS
 - 4.1 OBJETIVO GENERAL
 - 4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS
5. METODOLOGIA Y DISEÑO DEL ESTUDIO
6. UNIDAD DE ANALISIS
7. TAMAÑO DE LA MUESTRA
8. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO
 - 8.1 CRITERIOS DE INCLUSION
 - 8.2 CRITERIOS DE EXCLUSION
9. VARIABLES
10. BIOETICA
11. RESULTADOS
12. DISCUSION
13. CONCLUSION
14. ANEXOS
 - 14.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES
 - 14.2 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
15. BIBLIOGRAFIA

“CARACTERISTICAS CLINICAS EN NIÑOS CON SINDROME DE ALAGILLE CON REFERENCIA A LAS CARDIOPATIAS”

1. MARCO TEORICO

1.1 ANTECEDENTES GENERALES

1.1.1. DEFINICION DEL PROBLEMA

El síndrome de Alagille (sinónimos: Displasia arteriohepática, síndrome Watson-Alagille, Síndrome de Escasez Síndromica de Conductos Biliares Hipoplasia Ductal con Hepatopatía Displasia Arteriohepática, Colestasis con Estenosis Pulmonar Periférica) Es una enfermedad rara caracterizada por un número reducido de pequeños ductos biliares dentro de hígado, que se combina con otras anomalías en por lo menos 2 órganos distintos que incluyen ojos, corazón, columna vertebral y riñones.(Turnpenny P. D.)

Los primeros casos de asociación de enfermedad hepática y enfermedad cardiovascular se describieron en 1973 por G. H. Watson y V. Miller, donde lo describían como un nuevo síndrome con tendencia familiar, que asociaba enfermedad hepática neonatal con ictericia obstructiva que se asemeja a atresia biliar o hepatitis neonatal y enfermedad estenosis o hipoplasia de la arteria pulmonar. (Watson G, Ruiz MA).

En 1975 fue Daniel Alagille quien describió el síndrome donde además de encontrar hipoplasia ductal hepática, describió que estos pacientes presentaban facies características, un soplo mesosistólico, retraso en el crecimiento, retraso mental e hipogonadismo y demostró los cambios histológicos que diferencian la enfermedad de otras variedades de enfermedad biliar. (Alagille D, Ruiz MA)

1.1. 2 EPIDEMIOLOGIA Y ESTADISTICAS

1.1.2 a) Epidemiología y estadística Internacional

El síndrome de Alagille es una enfermedad genética rara, de herencia autosómica dominante multisistémica, Generalmente se hereda de 1 padre y hay un 50% de probabilidad de que cada niño desarrolle el trastorno (Berniczei-Royko A). La incidencia es a nivel mundial aproximadamente 1 de cada 70 000 a 100 000 nacidos vivos presenta este síndrome. Es causada por mutación en uno de los siguientes 2 genes: JAG1 y NOTCH2. Inicialmente se describió como una enfermedad hepática, pero se ha demostrado que los individuos con mutaciones en los genes JAG1 y NOTCH2 pueden presentar la enfermedad, sin presentar enfermedad hepática. (Maha S, Berniczei-Royko A)

1.1.2 b) Epidemiología y estadística Latinoamericana

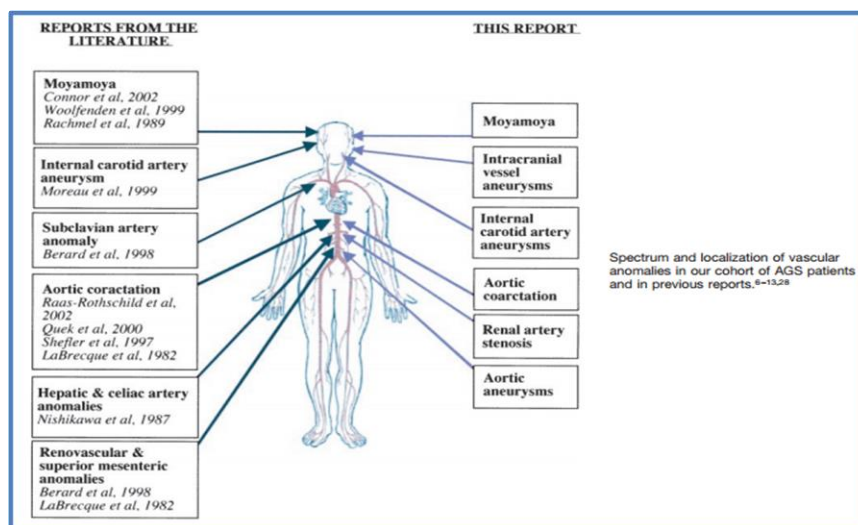
El síndrome de Alagille es un trastorno autosómico dominante, con expresividad variable, cuya prevalencia es de 1 en 100.000 nacidos vivos en América Latina, y dentro de su patología las anomalías cardiovasculares están entre las características más comunes del síndrome de Alagille, se observan en más del 90% de los pacientes y es una de las alteraciones mayores en la clasificación del síndrome (Turnpenny P. D.). Los defectos más comunes involucran la válvula pulmonar, arteria y ramas pulmonares con estenosis pulmonar. La tetralogía de Fallot es la cardiopatía compleja más reportada en pacientes con Síndrome de Alagille. Otros defectos incluyen defectos del septo ventricular, defectos del septo auricular, estenosis aortica, coartación aortica, atresia pulmonar, y síndrome de corazón izquierdo hipoplásico. (Berniczei-Royko A)

En los años 1990s en 2 centro pediátricos en la ciudad de Buenos Aires, Argentina donde se estudiaron a 38 niños con Síndrome de Alagille se encontró de 84% de los pacientes presentaron enfermedad cardíaca, principalmente estenosis pulmonar, interauricular y comunicación interventricular (García MA).

En otros estudios el compromiso cardiovascular más frecuente es la estenosis pulmonar periférica. El compromiso de la válvula aórtica es poco frecuente. En una serie de 200 casos con mutación del gen JAG1 y/o S de Alagille, 2% de los casos presentó estenosis valvular aórtica, 1% tenía válvula aórtica bicúspide sin estenosis y 1% presentó estenosis aórtica supra valvular (Bravo A).

Esta prevalencia fue reportada similarmente en la revista *Clinical and Experimental Cardiology* (2012) en donde los defectos del lado derecho predominan, hasta un 75%. La estenosis pulmonar periférica y de rama son las más frecuentes. La tetralogía de Fallot se observa en aproximadamente el 15% de los pacientes. Las malformaciones cardíacas menos frecuentes incluyen el defecto del septo ventricular, comunicación interauricular, estenosis aórtica y coartación. NOTCH y JAG1 se sabe que son importantes para el desarrollo vascular y por lo menos 10% de los pacientes con Alagille han documentado anomalías vasculares incluyendo anomalías de la arteria carótida interna, arteria basilar, Aneurismas, aneurisma de la arteria cerebral media y enfermedad de Moyamoya (Ware S. M.)

La afectación de la arteria pulmonar es una característica distintiva de la condición. Sin embargo, la literatura documenta múltiples casos de anomalías de vasos intracraneales y otras alteraciones vasculares. Estos últimos incluyen la Arterias aorta, renal, celíaca, mesentérica superior y subclavia (Kamath BM)



1.1.2 c) Epidemiología y estadística en México

En México en el Instituto Nacional de Pediatría (2007) reporta la prevalencia de este síndrome como 1/100,000 nacidos vivos; ambos géneros están afectados por igual. En dicho reporte realizado en nuestro instituto se analizaron 12 pacientes con síndrome de Alagille donde se encontró que el 100% de estos presentaban alteraciones cardíacas. (Ruiz MA)

1.1.3 FISIOPATOLOGIA

Las deleciones en el locus o las mutaciones de una sola copia del gen JAGGED1 ha demostrado ser el defecto genómico subyacente en este síndrome. El gen JAG1 codifica un ligando para el receptor Notch, una proteína transmembrana, de los cuales se han identificado 4 tipos: Notc 1, 2, 3 y 4; estando involucrados en la señalización entre células adyacentes durante el desarrollo embrionario. Las mutaciones en JAG1 interrumpen estas vías de señalización, causando errores en el desarrollo, especialmente del corazón, conductos biliares, columna vertebral, y ciertas características faciales. La mutación en el gen NOTCH 2 en la localización cromosómica 1p12 ocurre en menos del 1% de las personas con síndrome de Alagille.

El síndrome de Alagille se define como una disminución en los conductos biliares, en asociación con por lo menos 3 o 5 de las siguientes anomalías: colestasis, enfermedad cardíaca, anomalías esqueléticas, anomalías oculares, características faciales. (Maha S) Sin embargo, ya que se trata de un trastorno multisistémico, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas que varía desde enfermedad hepática o cardíaca que pone en peligro la vida hasta solo manifestaciones subclínicas (Kamath BM)

En una revisión de 80 casos se reconocieron 5 rasgos principales en el Síndrome de Alagille: facie peculiar (85%), colestasis crónica (91%), embriotoxon posterior (88%), vertebras en mariposa (87%) y estenosis o hipoplasia de la arteria pulmonar aislada o asociada con anomalías cardiovasculares complejas (85%) (Alagille D)

1.1.4 DIAGNOSTICO

El síndrome se acompaña de una apariencia facial distintiva en la mayoría de los pacientes.

Se establecieron criterios clásicos basados en los 5 principales sistemas involucrados: Hígado, esqueleto, renal, Ojo, y las anomalías faciales. (Berniczei-Royko A)

HÍGADO

Las manifestaciones hepáticas abarcan desde colestasis leve y prurito hasta insuficiencia hepática progresiva. La ictericia esta presenta en la mayoría de los pacientes sintomáticos y se presenta como una hiperbilirrubinemia conjugada en la etapa neonatal o en los 3 primeros meses de vida. La colestasis crónica ocurre en un alto porcentaje de los casos. Se manifiesta con prurito, el incremento sérico de las concentraciones de ácido biliar, xantomas y falla de medro. (Turnpenny P D, Berniczei-Royko A)

La prueba de laboratorio incluye concentración sérica de ácidos biliares, bilirrubina conjugada, fosfatasa alcalina, colesterol y gamma-glutamiltanspeptidasa, se encuentran elevados e indican un defecto en la excreción biliar. La biopsia de hígado muestra enfermedad hepática progresiva causando cirrosis e insuficiencia hepática que requiere trasplante en aproximadamente 15% de los casos. Un pequeño número de pacientes con Síndrome de Alagille no presenta manifestaciones de enfermedad hepática. (Turnpenny P D, Berniczei-Royko A)

OJOS

En más del 90% de los pacientes se reporta embriotoxon posterior- prominencia de la línea de Schwalb que representa la terminación de membrana de Descemet. Se puede ver afectada la córnea, iris, retina y el disco óptico. El criterio diagnóstico también incluye pupila ectópica y cambios en el lente. Se ha encontrado un espectro de cambios pigmentarios en retina. (Sato A)

En la mayoría de los casos el pronóstico visual es bueno, aunque puede existir disminución de la agudeza visual. Es menos frecuente encontrar micro córnea, distrofia macular congénita, exotropía, queratótomo, cámaras anteriores poco profundas y pliegues coroides. (Berniczei-Royko A)

ESQUELETO

Las anomalías esqueléticas más comunes en el síndrome de Alagille son: Hemivertebrae en "mariposa", principalmente en la columna torácica y se debe a que existe un fallo de fusión de los arcos vertebrales anteriores, esto se presenta en 70% de los pacientes con Síndrome de Alagille. Otras anomalías esqueléticas incluyen el acortamiento de Espacios interpedunculares en la columna lumbar, espina bífida oculta, fusión de vértebras adyacentes, ausencia de la doceava costilla, conexiones óseas entre las costillas, dedos cortos, y huesos largos de los miembros inferiores. (Turnpenny P D, Berniczei-Royko A)

OTROS ÓRGANOS

Los defectos renales incluyen anomalías funcionales y estructurales como riñones pequeños, cistitis, obstrucción ureteropelvica. En un estudio realizado en 92 pacientes con Síndrome de Alagille se encontró enfermedad renal en 40% de los pacientes, la anomalía más común encontrada fue la acidosis tubular renal. (Emerick KM)

La insuficiencia pancreática puede aparecer y desarrollar diabetes mellitus insulino-dependiente. También se ha descrito hipotiroidismo y pubertad retrasada.

El retraso mental y dificultades para el aprendizaje son comunes en esta enfermedad (Berniczei-Royko A)

CARA

Se caracteriza por frente prominente, hipertelorismo con ojos hundidos, nariz en silla de montar con punta aplanada y bulbosa y orejas grandes. La línea entre la nariz y la frente es casi recta y mentón puntiagudo. Antes del año de edad las características en la cara no son tan visibles. En la pubertad la barbilla se vuelve prominente, prognática, y la frente menos dominante. (Berniczei-Royko, Wax JR)

En 1975, Alagille describió una forma sindrómica de hipoplasia biliar intrahepática asociada con características faciales características (frente prominente, ojos profundos, hipertelorismo leve, nariz recta y mentón puntiagudo), sin embargo, en su estudio encontró que la facies de colestasis no fue específica para síndrome de Alagille, más bien como característica general de la enfermedad hepática colestástica intrahepática congénita. Sin embargo, en otro estudio donde se revisaron fotografías de 18 pacientes, el grupo de examinadores fue capaz de distinguir correctamente entre paciente con Alagille y no Alagille con una frecuencia de 79%, sugiriendo que las facies vistas en el síndrome de Alagille son específicas de esta condición y su reconocimiento es una herramienta valiosa en el diagnóstico. (Sokol RJ, Kamath BM)

CORAZÓN

Krantz et al. demostró en su investigación que el 93% de los pacientes con síndrome de Alagille tenían una anomalía cardíaca, que oscila entre un soplo consistente con estenosis pulmonar -cambios leves- a tetralogía de Fallot con atresia pulmonar -defectos severos (McElhinney, D. B).

Casi todos los pacientes con este síndrome presentan un soplo cardíaco en algún momento de sus vidas. La causa más común de este soplo es un estrechamiento de las arterias del corazón a los pulmones y en los pulmones. A menudo es leve y no causa síntomas sustanciales. El síndrome de Alagille puede causar problemas más graves que afectan la formación del corazón y vasos sanguíneos. Los problemas más importantes involucran el lado derecho del corazón específicamente la Tetralogía de Fallot y la atresia pulmonar. En algunos lactantes, la enfermedad cardíaca se identifica en el primer día de vida, incluso antes de que se note la enfermedad del hígado. (Fattouh AM)

En un estudio realizado en 92 pacientes, se ausculto en 97% un soplo. 73 pacientes fueron evaluados por cardiólogo, y se encontró en el 67% estenosis en algún nivel en el árbol pulmonar, más comúnmente estenosis pulmonar periférica. En 24% de los pacientes se encontró alteraciones estructurales intracardiacas que incluyeron Tetralogía de Fallot con atresia pulmonar asociada. (Emerick KM)

Un soplo cardíaco en un recién nacido pueden ser signos tempranos de la enfermedad y deben conducir a un examen de los órganos susceptibles de ser afectados por el síndrome de Alagille. Específicamente para su diagnóstico es importante tener en cuenta los antecedentes de cardiopatía congénita, talla baja, dificultades en el aprendizaje y antecedentes familiares de cardiopatía congénita.

Su evaluación cardíaca debe incluir: examen pleuro-pulmonar, valoración de la punta cardíaca en sitio de referencia, ritmo cardíaco, presencia de soplos (principalmente en foco pulmonar), pulsos y presión arterial. (Arocena E)

Todos los pacientes con Síndrome de Alagille deben tener un ecocardiograma transtorácico por la alta incidencia de estenosis pulmonar periférica y otras anomalías cardíacas (Turnpenny P D).

Las presentaciones cardiovasculares se clasificaron en anomalías primarias y combinadas. Además, las anomalías cardíacas se clasificaron en derecha / izquierda y "otro" lado, la lesión que no era ni a la derecha ni a la izquierda. La enfermedad cardíaca severa se definió en los siguientes casos: (1) lesiones del lado derecho tales como tetralogía de Fallot, doble salida del ventrículo derecho, estenosis pulmonar severa con un gradiente de presión > 40 mmHg o ventrículo derecho / izquierdo Aorta) de > 0,6 en la cateterización; (2) lesiones del lado izquierdo como coartación de la aorta o interrupción de la aorta o estenosis aórtica grave con un gradiente de presión > 40mmHg; Y (3) miocardiopatía hipertrófica. La enfermedad cardíaca severa se definió en función de la necesidad de intervención o de la condición crítica con insuficiencia cardíaca, hipoxemia o inestabilidad hemodinámica.

El diagnóstico puede ser difícil debido a la expresividad variable de las manifestaciones clínicas. Esta variabilidad está presente incluso entre individuos de la misma familia que comparten la misma mutación (Kamath BM)

El Síndrome de Alagille puede ser diagnosticado clínicamente si se cumplen al menos tres de los siguientes criterios: embriotoxon posterior, estenosis pulmonar, hipoplasia biliar intrahepática, rasgos faciales típicos, vértebras de mariposa y un pariente afectado de primer grado (Wax JR)

La colestasis intrahepática se confirma por biopsia hepática, además de revelar una escasez de conductos biliares.

El síndrome de Alagille puede ser diagnosticado prenatalmente en el primer trimestre utilizando ADN fetal obtenido mediante muestreo de vellosidades coriónicas, cuando existe una mutación conocida en un pariente de primer grado. (Wax JR)

Los hallazgos ecográficos pueden sugerir un diagnóstico prenatal del síndrome de Alagille como cardiopatía congénita, restricción del crecimiento intrauterino, cordón de dos vasos, hemivertebra e hidrops, Estómago prominente, vesícula biliar no visible, mentón prominente y vértebras de mariposa. (Wax JR)

1.1.5 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

1.1.5 a) Diagnóstico Diferencial Prenatal

Si se ha identificado una mutación patogénica, puede realizarse un diagnóstico genético prenatal por análisis de ADN a partir de vellosidades coriales o cultivo de amniocitos. De lo contrario, una ecografía fetal detallada puede identificar anomalías cardíacas y/o renales si las hubiera. (Subramaniam P)

2.1.5 b) Diagnóstico Diferencial Postnatal

En nuestro instituto la edad promedio al diagnóstico fue de 20 meses y como anteriormente fue explicado en el párrafo anterior los criterios mayores y menores establecen el diagnóstico de síndrome de Alagille. (Ruiz MA)

<i>Cuadro 1. Manifestaciones clínicas Criterios mayores</i>		
Alteraciones mayores	No	%
Facies característica	12	100%
Escasez de conductos biliares	12	100%
Soplo cardíaco	12	100%
Colestasis crónica	9	75%
Vértebras en ala de mariposa	5	41.7%
Embriotoxón posterior	2	16.7%

<i>Cuadro 2. Manifestaciones clínicas Criterios menores</i>		
Alteraciones menores	No	%
Detención de peso y talla	12	100%
Hepatomegalia	11	91.7%
Prurito	10	83.3%
Ictericia	9	75%
Alteraciones renales y/o tubulares	7	58.3%
Retardo mental	5	41.7%
Xantomas	4	33.3%
Esplenomegalia	3	25%

De acuerdo con la clínica que presenta el diagnóstico diferencial del síndrome incluye: atresia biliar, fibrosis hepática congénita, fibrosis quística, ictericia neonatal, enfermedad renal poliquística, colestasis intrahepática familiar progresiva y tirosinemia (Subramaniam P).

1.1.5 c) Diagnóstico Diferencial Cardiológico

Es predominante estadísticamente la presencia de estenosis arterial pulmonar periférica y otras menos frecuentes como tetralogía de Fallot (de 7% a 9%), PCA, CIV, CIA, atresia pulmonar, coartación aórtica, incluso, se han reportado algunas anomalías vasculares sistémicas como estenosis de la arteria renal o carotídea. Por lo tanto, el diagnóstico diferencial se tendrá que sistematizar para el estudio de todas las posibles cardiopatías congénitas.

1.1.6 TRATAMIENTO

Dado que el Síndrome de Alagille tiene una implicación sistémica los pacientes requiere evaluación por un equipo multidisciplinario, incluyendo especialistas en hepatología, genética médica, cardiología, nefrología, nutrición y oftalmología; Equipo de trasplante de hígado; Neurólogos; Neurocirujanos; Y especialistas en el desarrollo del niño dependiendo de los hallazgos. (Maha S)

El curso clínico y la progresión hepática son difíciles de predecir, entre el 20 al 50% de los pacientes requieren de un trasplante hepático. Las indicaciones del trasplante hepático incluyen cirrosis biliar, prurito refractario, xantomas desfigurantes, fracturas óseas, o retraso en el crecimiento. (Kohaut J)

En un estudio realizado por Karan et al en 92 pacientes con Síndrome de Alagille fue necesario en trasplante hepático en 21% de los pacientes. (Emerick KM)

1.1.7 PRONOSTICO

El pronóstico de sobrevida en estos niños este generalmente asociado a la severidad de las colestasis y los defectos congénitos del corazón y renales. (Wax JR). En un estudio realizado en 92 pacientes se encontró la presencia de cardiopatía congénita como la única característica estadísticamente asociada con el aumento de mortalidad. (Emerick KM)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo con la estadística mundial 1 de cada 70 000 a 100 000 nacidos vivos presenta este síndrome y en Latinoamérica existe una prevalencia de 1 en 100.000 nacidos vivos; sin predominio de género. Es causado por una mutación en uno de los genes: JAG1 y NOTCH2. Hasta el momento no se ha identificado un área geográfica afectada principalmente ya que el número de pacientes es muy reducido internacionalmente.

Las anomalías cardiovasculares están entre las características más comunes del síndrome de Alagille (90%) y de hecho es una de las alteraciones mayores en la clasificación del síndrome (Turnpenny P D).

La sobrevida en estos pacientes con lesiones cardíacas se reporta únicamente en un 40%. (Alagille D).

No existe un consenso único que englobe las lesiones cardíacas más frecuentes de esta enfermedad y así mejorar la sobrevida de estos pacientes. En México en el último estudio realizado en el año 2007 (Ruiz MA) se menciona a la estenosis arterial pulmonar periférica como más frecuente y otras menos frecuentes como tetralogía de Fallot (de 7% a 9%). Por lo cual es relevante conocer una estadística actualizada en nuestro instituto.

¿Cuál es la cardiopatía más frecuente en los pacientes con síndrome de Alagille, en el Instituto Nacional de Pediatría del periodo abril 2007 a abril 2017?

3. JUSTIFICACION

De acuerdo a la última publicación en el Instituto Nacional de Pediatría relacionado a esta enfermedad ya hace una década (Ruiz MA) menciona a la estenosis arterial pulmonar periférica como más frecuente; en cambio otras series mundiales señalan a la tetralogía de Fallot como la cardiopatía más habitual. (Berniczei-Royko A)

La presencia de cardiopatías congénitas complejas parece ser el indicador más significativo de mortalidad temprana, por tal motivo es prioritario conocer cuál es la cardiopatía más frecuente en el síndrome de Alagille; situación perfectamente alcanzable ya que nuestro instituto al ser un referente de tercer nivel nacional nos permite tener una estadística confiable de estos pacientes diagnosticados.

Finalmente, este estudio nos permitiría actualizar la frecuencia de las cardiopatías en pacientes con síndrome de Alagille y, en consecuencia, podríamos emprender un abordaje inicial integral y con un mejor tratamiento dirigido en etapas más tempranas de la enfermedad, es decir, mejorar su pronóstico de vida.

4.- OBJETIVOS

4.1 OBJETIVOS GENERALES

- Determinar la frecuencia de las características clínica diagnosticas de los niños con síndrome de Alagille.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Estimar la frecuencia de las cardiopatías en los pacientes con síndrome de Alagille en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Identificar el tipo de cardiopatía más frecuente en los pacientes con síndrome de Alagille en el Instituto Nacional de Pediatría.

5.- METODOLOGIA Y DISEÑO DEL ESTUDIO

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO: Observacional, retrospectivo y descriptivo.

6.- UNIDAD DE ANALISIS

El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Pediatría en el área de cardiología pediátrica en el periodo de Abril 2007 a Abril 2017

7.- TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se revisarán los expedientes de abril del 2007 a abril del 2017.

8.- CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO

8.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Expedientes de los pacientes con una edad comprendida de 0 a 18 años que sean portadores del síndrome de Alagille valorados en el servicio cardiología.
- Expedientes de los pacientes que cuenten con diagnóstico documentado realizado por el servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría.

8.2 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Expedientes de los pacientes con una edad mayor a 18 años que sean portadores del síndrome de Alagille.
- Expedientes que no se encontraron todos los puntos a recolectar de la base de datos.

9.- VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN DE LA VARIABLE
EDAD	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. La importancia de esta variable es que a menor edad de aparición de la EI en el paciente la enfermedad es más deformante y limitante.	Intervalo	Meses
SEXO	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Ésta variable es importante para determinar la frecuencia en el género.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Femenino 2. Masculino
AFECCIONES SISTEMICAS	<p>Consecuencia de trastornos genéticos que afectan a varios órganos y producen un desarrollo anormal de múltiples partes del cuerpo.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Colestasis 2. Afección ocular 3. Afección muculo-esqueletica 4. Afección renal 5. Afección urológica 6. Retraso motor 7. Facies características 8. Detención del crecimiento 9. Afección cardiaca 	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No

CARDIOPATIA CONGENITA	<p>Se define como una anomalía en la estructura cardiocirculatoria o en la función del corazón y los grandes vasos, y que está presente en el nacimiento.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Estenosis de ramas pulmonares 2. Estenosis valvular pulmonar 3. Estenosis supra valvular pulmonar 4. Atresia pulmonar con CIV 5. Estenosis supra valvular aortica 6. CIA 7. CIV 8. PCA 	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
TRATAMIENTO MEDICO CARDIOLÓGICO	<p>Esquema médico que se utiliza para curar una enfermedad o para tratar de reducir sus consecuencias si aquella no es curable</p>	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
EVOLUCIÓN	<p>Fases por las que pasa una enfermedad, desde su gestación hasta su desenlace.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vive 2. Fallece 	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No

10.- BIOÉTICA

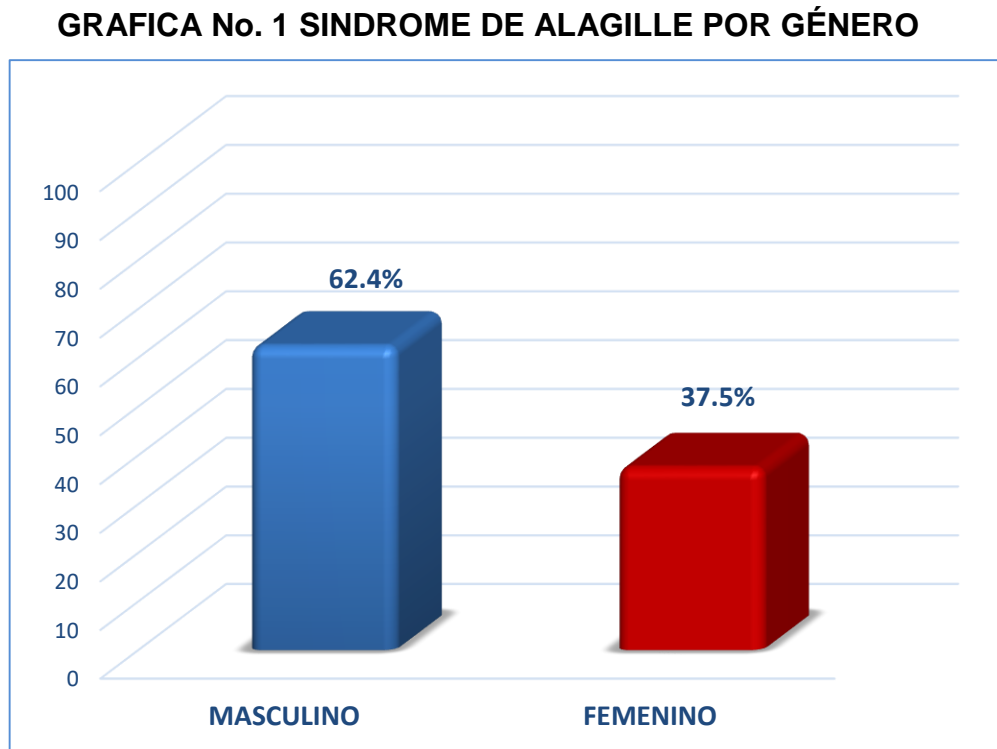
Se tendrá confidencialidad en el manejo de los datos y se respetarán los principios establecidos por la Ley General de Salud. Los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

11.- RESULTADOS

Se elaboró una base de datos en el programa Excel de todas las variables seleccionadas en el estudio, el cual se exportó al programa estadístico SPSS versión 21. Se procedió a analizar las variables en tablas y gráficas de frecuencia.

SEXO:

Fueron encontrados 16 pacientes con Síndrome de Alagille de los cuales 62.5% (10 pacientes) son masculino y 37.5% (6 pacientes) femenino (Gráfica No. 1)

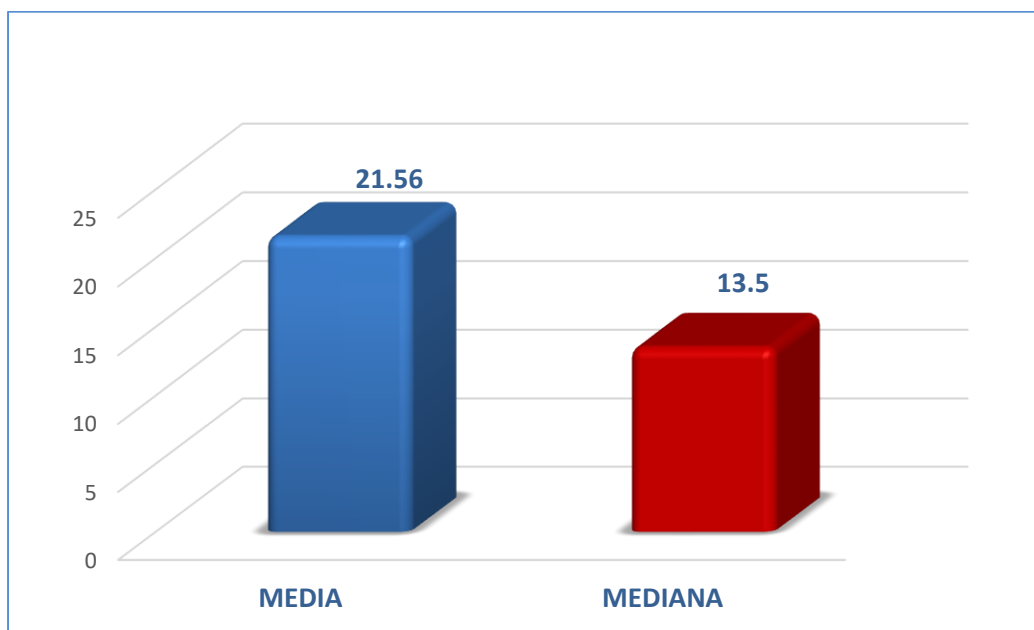


FUENTE: ARCHIVO INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

EDAD

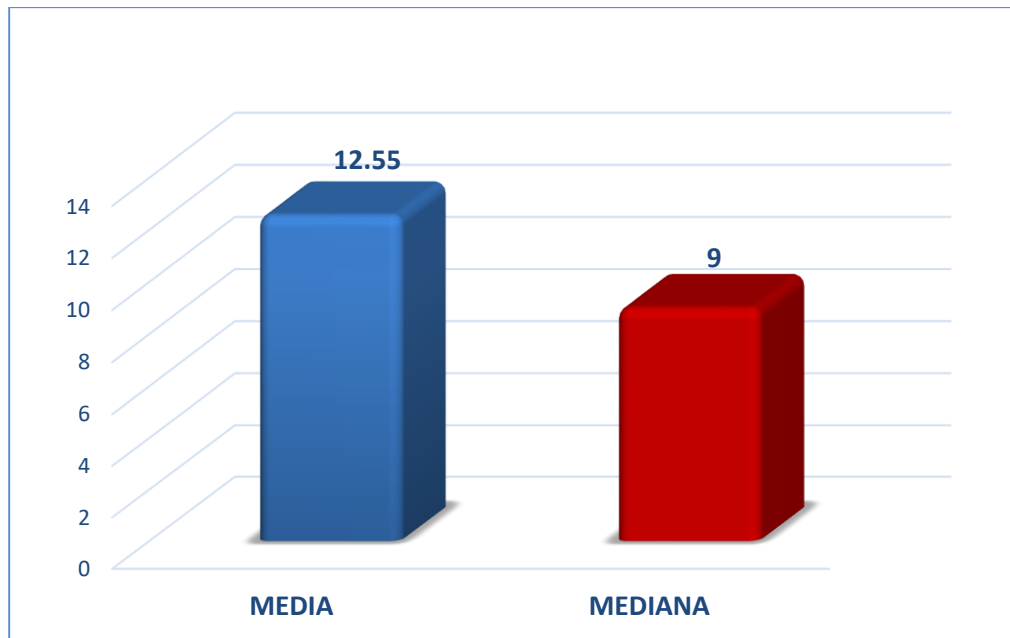
- El diagnóstico del Síndrome tuvo una media en meses fue de 21.56 y su mediana de 13.5 (Grafico No. 2)
- El diagnóstico cardiológico en meses del Síndrome de Alagille tuvo una media de 12.55 y una mediana de 9 (Grafico No. 3)

GRAFICA No. 2 EDAD EN MESES AL DIAGNOSTICO DEL SINDROME DE ALAGILLE



FUENTE: ARCHIVO INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

GRAFICA No. 3 EDAD EN MESES AL DIAGNOSTICO CARDIOLÓGICO



FUENTE: ARCHIVO INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

AFECCIONES MAS FRECUENTES:

Dentro del Síndrome de Alagille se encuentran varias afecciones sistémicas. De 16 paciente con diagnóstico de Síndrome de Alagille presentaron los siguientes criterios mayores: 100%(16 pacientes) padecieron colestasis, 75% (12 pacientes) tuvieron afección ocular y de estos: el 100% presentó embriotoxon posterior.

En el 81% (13 pacientes) se diagnosticaron alteraciones esqueléticas y de los cuales 11 paciente presentaron vertebra en mariposa y 2 pacientes otras alteraciones menos frecuentes como: ausencia de cóccix y fusión de vertebra torácicas. (Grafico No. 4)

El 68.75% (11 pacientes) presentaron afección renal, en el 100% de ellos se trató de acidosis tubular renal.

El 18.75% (3 pacientes) tuvo afección urológica, 2 de ellos con quistes renales.

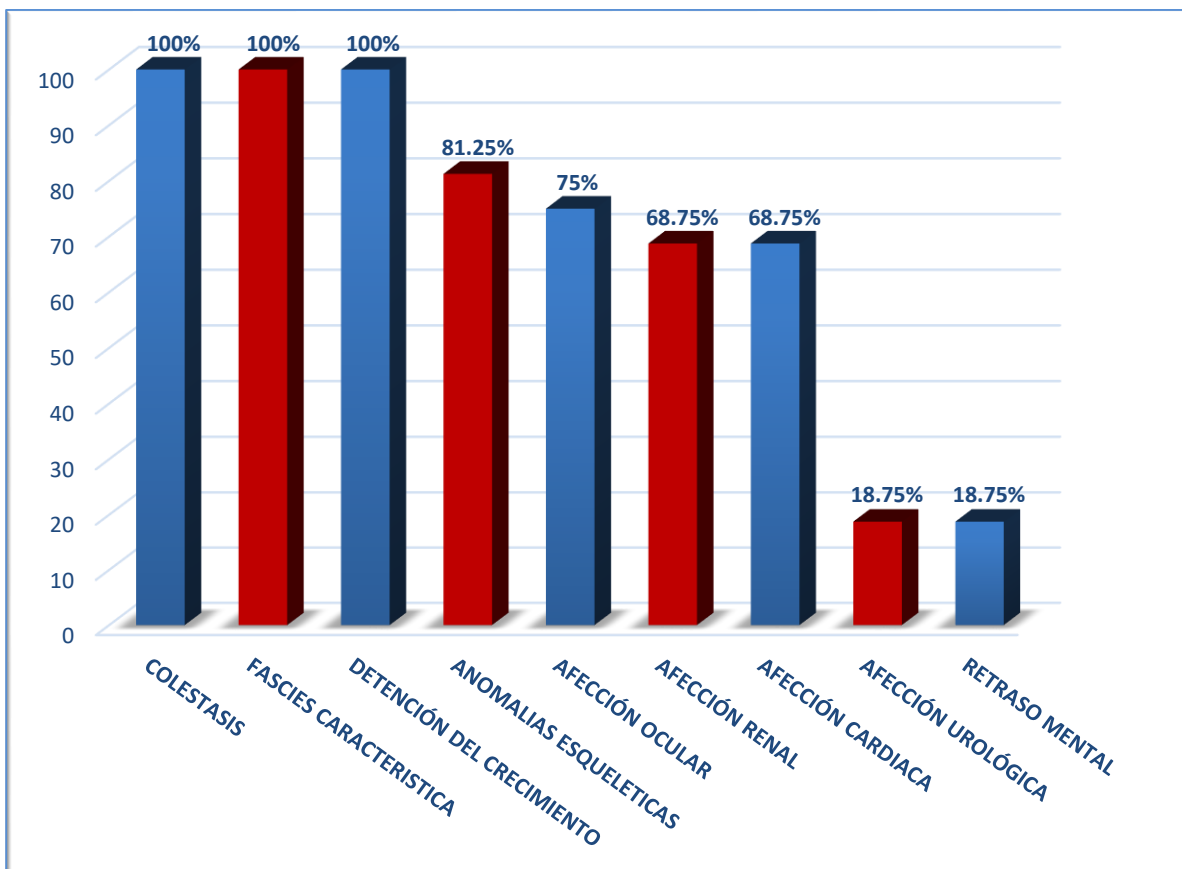
El 18.75% (3 pacientes) se diagnosticó retraso mental de distintos grados de severidad.

El 100% presenta facies características del Síndrome de Alagille.

El 100% se corrobora detención de crecimiento de distintos grados de severidad.

El 68.75% se diagnosticó algún tipo de cardiopatía congénita. (Grafico No. 4)

GRAFICA No. 4 AFECCIONES MAS FRECUENTES EN SINDROME DE ALAGILLE



FUENTE: ARCHIVO INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

CARDIOPATIAS EN SINDROME DE ALAGILLE:

De 16 pacientes con síndrome de Alagille, solo 11 pacientes presentan cardiopatía congénita, de los cuales en 45.5% (5 pacientes) se diagnosticó estenosis de ramas pulmonares. (Grafica No. 5)

El 9.1% (1 paciente) presentó estenosis valvular pulmonar.

El 9.1% (1 paciente) se diagnosticó Atresia Pulmonar con CIV.

El 18.2% (2 pacientes) tiene Estenosis Supravalvular Aortica.

El 36.4% (4 pacientes) con diagnóstico de CIA.

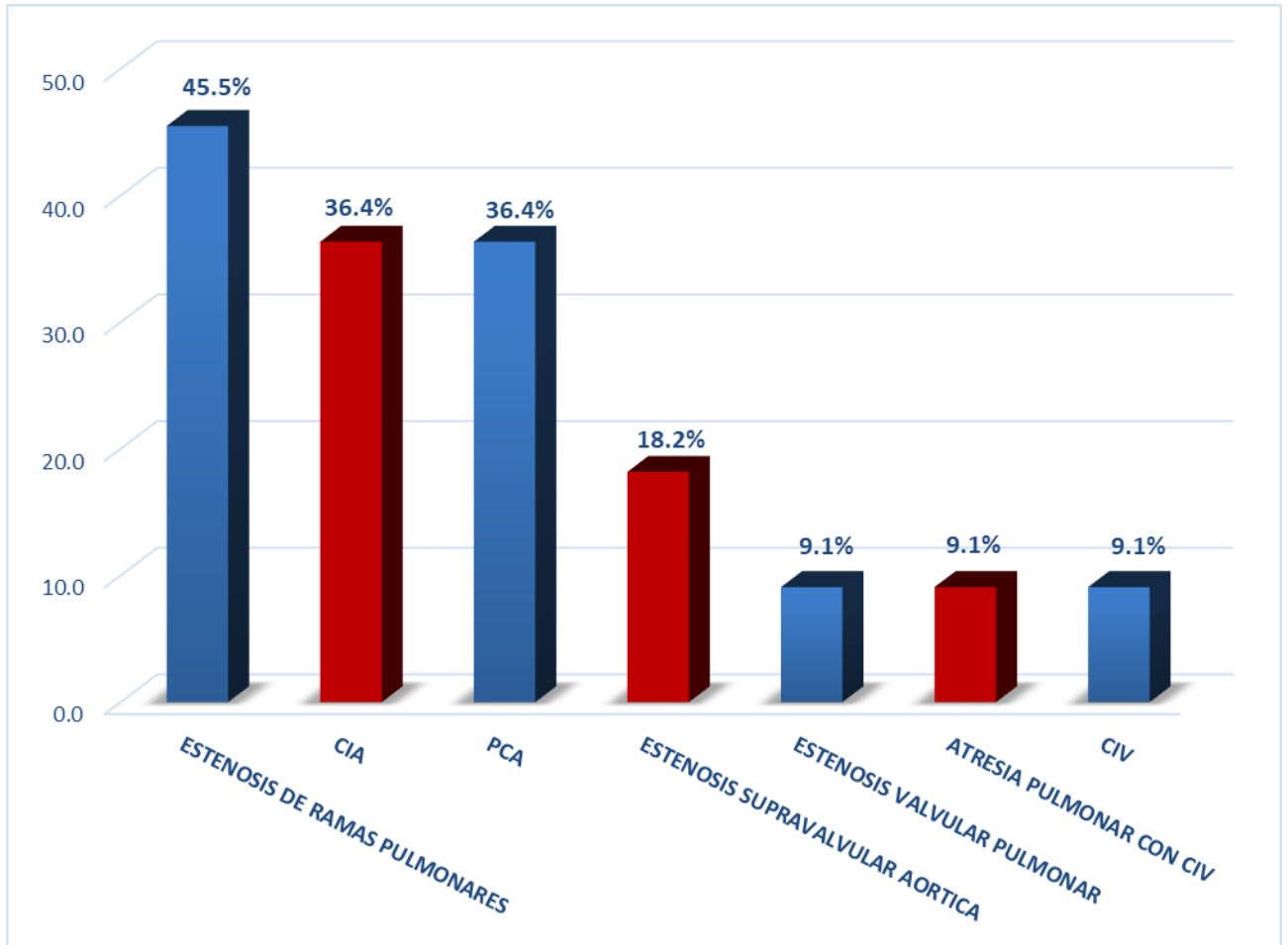
El 9.1% (1 paciente) presentó CIV.

El 36.4% (4 pacientes) se corroboró la presencia de PCA. (Grafica No. 5)

En 5 de los 11 pacientes con cardiopatía, se presentan más de una cardiopatía, documentándose:

- ✓ Paciente con Estenosis de Ramas Pulmonares, PCA y CIA.
- ✓ Paciente con Estenosis de Ramas Pulmonares y Estenosis Supravalvular Aortica.
- ✓ Paciente con Estenosis de Ramas Pulmonares, Estenosis Valvular Pulmonar y CIV.
- ✓ Paciente con Estenosis de Ramas Pulmonares y CIA.
- ✓ Finalmente, el quinto paciente se le diagnostica Atresia Pulmonar con CIV y Estenosis Supravalvular Aortica

GRAFICA No. 5 CARDIOPATIAS MAS FRECUENTE ENCONTRADA EN NIÑOS CON SINDROME DE ALAGILLE

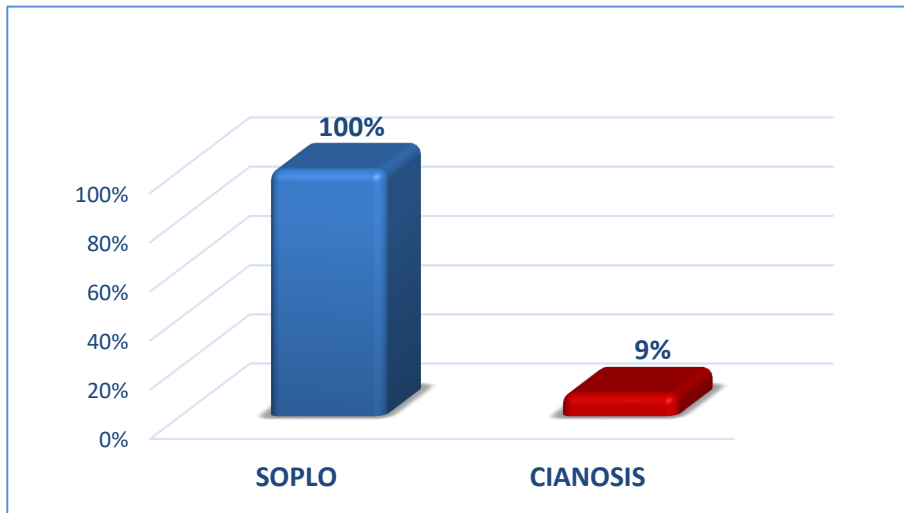


FUENTE: ARCHIVO INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

MANIFESTACIONES CLINICAS:

De los 11 pacientes con cardiopatía asociada al Síndrome de Alagille, el 100% (11 pacientes) presentaron soplo y solo uno de ellos (9%) se asoció a cianosis, representado en el grafico No. 6.

GRAFICA No. 6 MANIFESTACIONES CARDIACAS

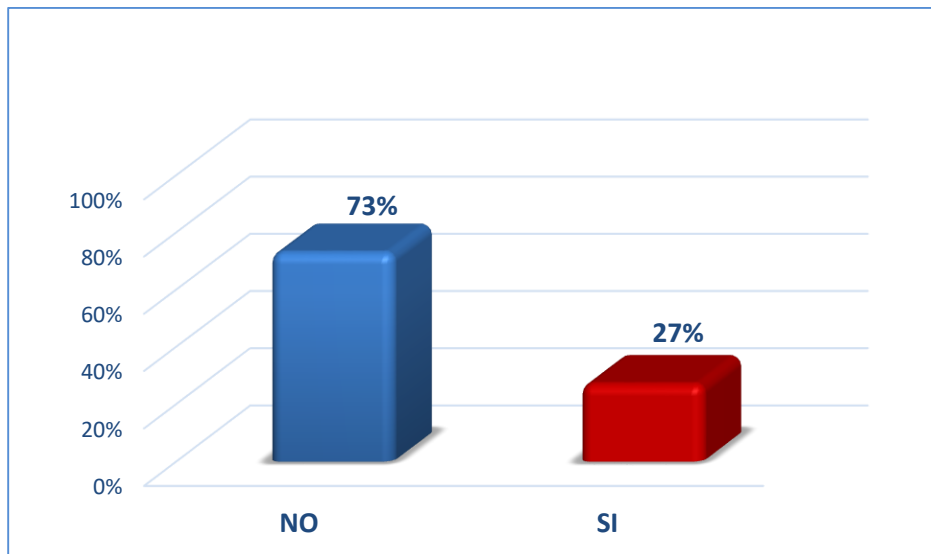


FUENTE: ARCHIVO INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

TRATAMIENTO MEDICO CARDIOLOGICO:

De los 11 pacientes con cardiopatía el 27% (3 pacientes) requirió tratamiento médico cardiológico recibiendo: espironolactona, furosemida y captopril. El 73% (8 pacientes) no requirió tratamiento médico. (Grafica No. 7)

GRAFICA No. 7 TRATAMIENTO MEDICO CARDIOLÓGICO

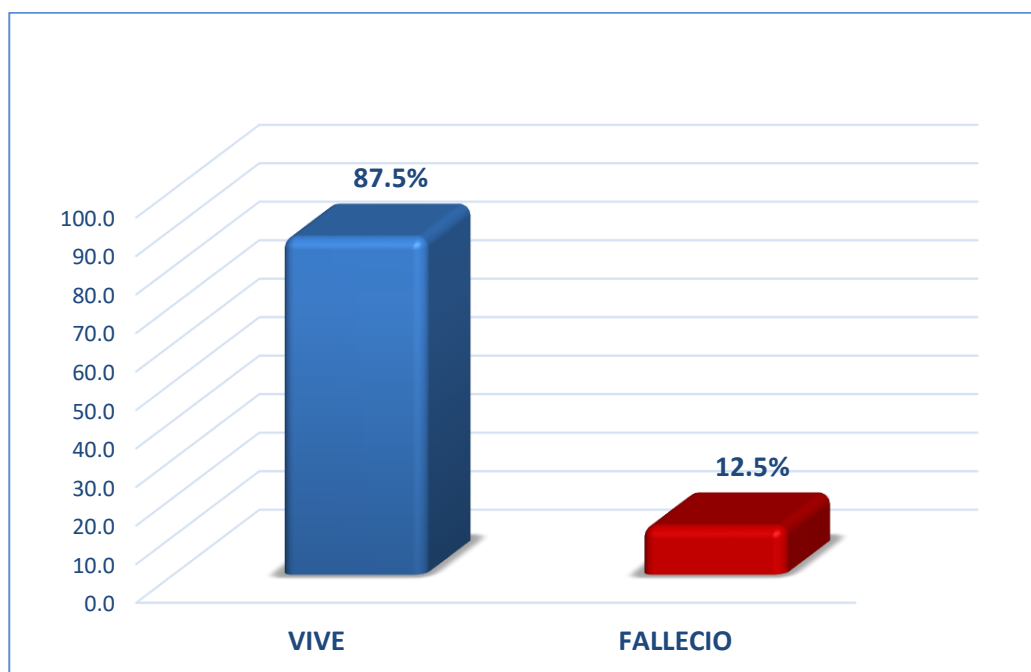


FUENTE: ARCHIVO INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

EVOLUCION:

De 16 pacientes con Síndrome de Alagille, el 87.5% (14 pacientes) vive, y 12.5% (2 pacientes) falleció, 1 paciente falleció a los 7 años de edad secundario a choque hipovolémico secundario a sangrado de tubo digestivo por varices esofágicas, y otro paciente falleció a los 5 meses de edad secundario a crisis de hipoxia. (Grafica No. 8)

GRAFICA No. 8 EVOLUCIÓN DEL PACIENTE CON SINDROME DE ALAGILLE



FUENTE: ARCHIVO INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

13.- DISCUSION

Se establecieron criterios clásicos basados en los 5 principales sistemas involucrados: Hígado, esqueleto, renal, Ojo, y las anomalías faciales. (Berniczei-Royko A). Los criterios diagnósticos en nuestros pacientes se observan en la Tabla 1. El Síndrome de Alagille puede ser diagnosticado clínicamente si se cumplen al menos tres de los siguientes criterios: embriotoxon posterior, estenosis pulmonar, hipoplasia biliar intrahepática, rasgos faciales típicos, vértebras de mariposa y un pariente afectado de primer grado (Wax JR), lo cual se observa en la Tabla 2. La colestasis intrahepática se confirma por biopsia hepática, además de revelar una escasez de conductos biliares.

En nuestra investigación se encontraron 16 pacientes con diagnóstico del síndrome predominando el sexo masculino en 10 casos y 6 pacientes femeninos; no existiendo hasta el momento un consenso mundial acerca de la prevalencia del género ya que al ser una patología presente en 1/ 100,000 nacidos vivos, con un diagnóstico principalmente de exclusión hacen que las series de estudio sean de números poco significativos, en México el último estudio fue en nuestro Instituto hace 10 años sin predominio de género en comparación al nuestro de predominio masculino.

Para este síndrome se establecieron los denominados criterios mayores y menores, los primeros están basados en los cinco principales sistemas involucrados. Estos son: colestasis debida a la escasez de conductos biliares, alteraciones cardiológicas, facie característica, el sistema musculoesquelético (segmentación vertebral anormal, más comúnmente en vertebra en alas de mariposa) y el ojo (defectos de la cámara anterior, más comúnmente embriotoxon posterior). Nuestros resultados serán comparados con 2 referentes: INP (2007) en Latinoamérica reflejado en un referente internacional publicado en European Journal of Human Genetics (Turnpenny PD) sintetizado en la Tabla 3. Tanto la facie característica y

alteraciones hepáticas estuvieron presentes en el 100% de nuestros pacientes; con respecto a las cardiopatías asociada al Síndrome de Alagille, el 100% (11 pacientes) presentaron soplo y solo uno de ellos (9%) se asoció a cianosis; estos valores son muy similar a los referentes citados (cifras por arriba del 90%). Las alteraciones musculo esqueléticas (vertebras en alas de mariposa) no superan el 68.75% de un total de 13 pacientes que lo presentaron, por debajo del 80% en el referente europeo y por arriba del estudio de nuestro instituto hace 10 años. Finalmente, las afecciones oculares estuvieron presentes en 12 pacientes (75%) y de estos el 100% presentó embriotoxon posterior, superando al referente Latinoamericano.

TABLA 1

CRITERIOS MAYORES		
ALTERACIONES MAYORES	No.	%
Facie característica	16	100
Colestasis	16	100
Soplo cardiaco	11	100
Vértabras en ala de mariposa	11	68.75
Embriotoxón posterior	12	75

TABLA 2

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas Criterios mayores		
Alteraciones mayores	No	%
Facies característica	12	100%
Escasez de conductos biliares	12	100%
Soplo cardiaco	12	100%
Colestasis crónica	9	75%
Vértabras en ala de mariposa	5	41.7%
Embriotoxón posterior	2	16.7%

TABLA 3

CLASSIC CRITERIA FOR A DIAGNOSIS	
Dysmorphic facies	90%
Liver disease	95%
Heart disease	90%
'butterfly' vertebrae	80%
Posterior embryotoxon	90%

El estudio de los criterios menores durante la presente tesis incluye a las afecciones renales presente en un 68.75% (11 pacientes) y de estas alteraciones el 100% tuvieron acidosis tubular renal, comparado al 58% y al 74% en la información americana y europea respectivamente. El 18.75% (3 pacientes) tuvo afección urológica, 2 de ellos con quistes renales. Solo en 3 pacientes (18.75%) se diagnosticó retraso mental contra un 41.7% documentado en nuestro instituto en el 2007, mientras en European Journal of Human Genetics comenta que pueden no ser más comunes que la población general. Finalmente se corrobora en todos los pacientes detención del crecimiento de distintos grados de severidad, completamente similar a nuestros comparativos, sin embargo, sería un punto por profundizar ya que la mala absorción, el hipotiroidismo y/o la insensibilidad a la

hormona del crecimiento también pudieran aportar una limitación al potencial de crecimiento, entre otras causas.

En los años 1990s en 2 centros pediátricos en la ciudad de Buenos Aires, Argentina donde se estudiaron a 38 niños con Síndrome de Alagille se encontró que el 84% de los pacientes presentaron enfermedad cardíaca, principalmente estenosis pulmonar, interauricular y comunicación interventricular (García MA). En un estudio realizado en 92 pacientes, se auscultó en el 97% un soplo. 73 pacientes fueron evaluados por cardiólogo, y se encontró en el 67% estenosis en algún nivel en el árbol pulmonar, más comúnmente estenosis pulmonar periférica. En el 24% de los pacientes se encontraron alteraciones estructurales intracardiacas que incluyeron tetralogía de Fallot con atresia pulmonar asociada. (Emerick KM)

En otros estudios el compromiso cardiovascular más frecuente es la estenosis pulmonar periférica. El compromiso de la válvula aórtica es poco frecuente. En una serie de 200 casos con mutación del gen JAG1 y/o S de Alagille, el 2% de los casos presentó estenosis valvular aórtica, el 1% tenía válvula aórtica bicúspide sin estenosis y el 1% presentó estenosis aórtica supra valvular (Bravo A). Sin embargo, nosotros encontramos 2 pacientes (18%).

Esta prevalencia fue reportada similarmente en la revista *Clinical and Experimental Cardiology* (2012) en donde los defectos del lado derecho predominan, hasta un 75%. La estenosis pulmonar periférica y de rama son las más frecuentes. La tetralogía de Fallot se observa en aproximadamente el 15% de los pacientes. Las malformaciones cardíacas menos frecuentes incluyen el defecto del septo ventricular, comunicación interauricular, estenosis aórtica y coartación.

NOTCH y JAG1 se sabe que son importantes para el desarrollo vascular y por lo menos el 10% de los pacientes con Alagille han documentado anomalías vasculares

incluyendo anomalías de la arteria carótida interna, arteria basilar, Aneurismas, aneurisma de la arteria cerebral media y enfermedad de Moyamoya. (Ware S. M.)

La afectación de la arteria pulmonar es una característica distintiva de la condición. Sin embargo, la literatura documenta múltiples casos de anomalías de vasos intracraneales y otras alteraciones vasculares. Estos últimos incluyen la Arterias aorta, renal, celíaca, mesentérica superior y subclavia. (Kamath BM).

Con respecto al tema principal de la tesis es documentar la cardiopatía más frecuente en el síndrome de Alagille; de los 16 pacientes con el diagnóstico el 68.75% (11 pacientes) presentaron cardiopata congénita y a su vez La cardiopatía congénita más frecuente fue la estenosis de ramas pulmonares presentada en el 45.5% (5 pacientes), misma situación fue descrita por Turnpenny PD, Ware S. M, Arocena E y Ruiz MA en sus series respectivas, es decir, nuestro estudio coincide con la literatura mundial.

De los 5 pacientes (45%) con estenosis de rama pulmonar, 4 se asociaron a otras lesiones cardiacas: 2 con CIA, 1 con PCA, 1 con CIV, 1 con estenosis supra valvular aortica y 1 con estenosis pulmonar

En nuestro Instituto se realizó el diagnóstico de la cardiopatía antes de que se diagnostique del síndrome de Alagille, debido a que se integran primero los criterios diagnósticos y después se confirma el diagnóstico de síndrome de Alagille.

14.- CONCLUSION

- ✓ En nuestro instituto el manejo para estos pacientes se hace en forma multidisciplinaria, debido a las múltiples manifestaciones del síndrome, requiriendo la atención de pediatras dedicados a la gastroenterología, cardiología, cirugía, infectología y el apoyo de especialistas en genética humana.
- ✓ Todo paciente con estenosis periférica de ramas pulmonares se deberán buscar los criterios diagnósticos para síndrome de Alagille.
- ✓ Todos los pacientes con síndrome de Alagille que no han sido valorados por cardiología deberá de realizarse un ecocardiograma transtorácico por la alta incidencia de estenosis pulmonar periférica y otras anomalías cardíacas.
- ✓ Por lo general los pacientes con estenosis periférica de ramas pulmonares se asocian a otras lesiones cardíacas.

15.- ANEXOS

15.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad 2017 - 2018	Feb Mar 2017	Abr May 2017	Jun Jul 2017	Ago 2017	Sept 2017	Nov 2017	Dic 2017	Ene 2018
Investigación bibliográfica	XXX							
Elaboración del marco teórico		XXX						
Elaboración del proyecto de investigación			XXX					
Recolección de variables				XXX	XXX			
Presentación al comité local				XXX				
Análisis de los resultados						XXX		
Redacción del reporte escrito							XXX	
Presentación de la tesis								XXX
Envío para su impresión								XXX

15.2 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q
1	Fecha de Nacimier	Sex	Dx Biopsiá	Dx Cardic	Higado colesta	Ojo embriotoxo	heto hemiv	ncreas-dial	Renal-AT	Urologic	Retraso mc	es caracte	e crecimier	ccion carr
2														
3	11/07/2002	2	29/09/2005	01/01/1900	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0
4	06/05/2005	2	06/11/2005	01/01/2007	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1
5	11/09/2003	2	13/11/2005	01/01/2007	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1
6	31/03/2006	2	26/08/2007	01/01/1900	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0
7	12/01/2009	2	25/03/2009	12/07/2009	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1
8	21/02/2009	1	09/04/2010	18-ago-10	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1
9	23/06/2009	1	19/06/2012	14/12/2009	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1
10	30/01/2009	1	29/03/2016	30/11/2009	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1
11	16/07/2009	1	10/10/2009	03-mar-10	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1
12	04/10/2009	2	27/10/2014	01/01/1900	1	1	2	0	1	0	0	1	1	0
13	25/06/2011	1	07/11/2012	08/11/2011	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1
14	15/05/2011	1	12/05/2012	01/01/1900	1	1	2	0	1	0	0	1	1	0
15	03/02/2012	2	19/04/2013	06/12/2013	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1
16	21/08/2012	2	05/08/2013	01/01/1900	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0
17	12/01/2009	2	14/10/2009	14/10/2009	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1
18	06/11/2016	2	08/12/2016	16/11/2016	1	0	1	0	1	0	0	1	1	1

- 1) Maha S, Binita M K, Chitayat D. Alagille syndrome: clinical perspectives. Dove Press Journal: The Application of Clinical Genetics. 30 June 2016 Volume 2016:9 Pages 75—82.
- 2) Turnpenny P D, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. European Journal of Human Genetics. 2012; 20: 251–257.
- 3) Berniczei-Royko A, Chałas R, Mitura I, Nagy K, Prussak E. Medical and dental management of Alagille syndrome: A review. Med Sci Monit. Mar 2014;20: 476-480.
- 4) Kohaut J, Pommier r, Guerin f. Abdominal Arterial Anomalies in Children with Alagille Syndrome: Surgical Aspects and Outcomes of Liver Transplantation. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Jun 2017; 64(6):888–891.
- 5) Garcia MA, Ramonet M, Ciocca M, Cabrera H, Lapunzina P, Alvarez E, Davila MT. Alagille syndrome: cutaneous manifestations in 38 children. Pediatr Dermatol. Jan-Feb 2005; 22(1):11-4.
- 6) Kamath BM, Bason L, Piccoli DA, Krantz ID, Spinner NB. Consequences of JAG1 mutations. J Med Genet. 2003; 40:891–895.
- 7) Bravo A, Astudillo C. Estenosis aórtica severa en paciente con Síndrome de Alagille. Rev Chil Cardiol; 2015; 34: 214-219.
- 8) Jiménez Jiménez JR, Castellanos Reyes K. A case of Alagille's síndrome, Revista Mexicana de Pediatría. Jul.- Ago. 2007; 74 (4): 152-157.
- 9) Alagille D, Estrada A, Hadchouel M. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): Review of 80 cases. The Journal of Pediatrics. Feb 1987;110(2):195-200.
- 10) Watson G. H, Miller V. Arteriohepatic displasia. Archives of Disease in Childhood, 1973; 48:985.

- 11) Alagille D, Odièvre M, Gautier M, Dommergues JP. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr.* Jan 1975;86(1):63-71.
- 12) Ruiz MA, Michel F, Cervantes R, Zarate F, Mata N, Montijo E, García M, Ramírez JA. Síndrome de Alagille: informe de 12 casos en el Instituto Nacional de Pediatría. *Revista de enfermedades infecciosas en pediatría.* Vol. XXI Num.81 Jul-Sept 2007 Pag. 13-17.
- 13) Sokol RJ, Heubi JE, Balistreri WF. Intrahepatic "cholestasis facies": is it specific for Alagille syndrome? *J Pediatr.* Aug 1983;103(2):205-8.
- 14) Kamath BM, Loomes KM, Oakey RJ, Emerick KE, Conversano T, Spinner NB. Facial features in Alagille syndrome: specific or cholestasis facies? *Am J Med Genet.* Oct 2002; 112(2):163-70.
- 15) Fattouh AM, Mogahed EA, Abdel Hamid N, et al The prevalence of congenital heart defects in infants with cholestatic disorders of infancy: a single-centre study *Archives of Disease in Childhood* 2016;101:803-807.
- 16) Ware S. M, Lynn J. J. New Genetic Insights into Congenital Heart Disease, *J Clin Exp Cardiol.* Jun 2012.
- 17) Kamath BM, Spinner NB, Emerick KM, Chudley AE, Booth C, Piccoli DA. Vascular Anomalies in Alagille Syndrome a Significant Cause of Morbidity and Mortality, *Circulation.* March 2004; 109(11):1354-8.
- 18) McElhinney, D. B, Krantz, I. D, Bason, L. Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1

mutation and/or Alagille syndrome. *Circulation*. 2002(106): 2567–2574.

- 19) Arocena E, Machado K. Síndrome de Alagille. A propósito de un caso. *Arch Pediatr Urug*. 2010; 81(3): 158-162.
- 20) Sato A, Makino S, Hironobu Tampo, CO. Sleep Mask-like Chorioretinal Atrophy in a Patient with Alagille Syndrome. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. Nov-Dec 2016;53(6): 384.
- 21) Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DA. Features of Alagille Syndrome in 92 Patients: Frequency and Relation to Prognosis. *Hepatology*. Mar 1999;29(3):822-9
- 22) Wax JR, Chard R, Pinette MG, Cartin A. Two and three dimensional prenatal sonographic diagnosis of Alagille síndrome. *J Clin Ultrasound*. Jun 2014;42(5):293-6.
- 23) Subramaniam P, Knisely A, Portmann B, Qureshi SA, Aclimandos WA, Karani JB, Baker AJ. Diagnosis of Alagille syndrome-25 years of experience at King's College Hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52(1):84-9.