



---

---

**FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
*DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN*  
SECRETARÍA DE SALUD

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“SÍNDROME DE ALAGILLE, MANIFESTACIONES  
CLÍNICAS, ESTUDIOS DE LABORATORIO Y  
GABINETE, AL DIAGNÓSTICO EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL AÑO 1999 A 2017”**

*TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO  
DE ESPECIALIDAD EN  
PEDIATRÍA*

*PRESENTA*  
**DRA. KAREN MARAÑA SOTO**

*TUTOR DE TESIS*  
**DRA. FLORA ZÁRATE MONDRAGÓN**

*ASESORES METODOLÓGICOS*  
**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA**  
**FÍSICO MATEMÁTICO FERNANDO GALVÁN CASTILLO**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

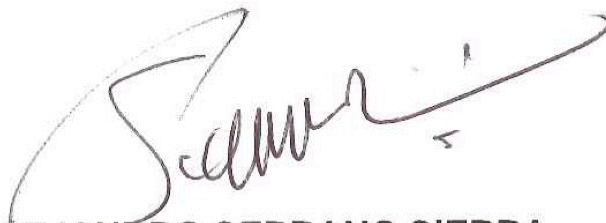
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

TITULO DE TESIS

SÍNDROME DE ALAGILLE, MANIFESTACIONES CLÍNICAS,  
ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE, AL DIAGNÓSTICO EN  
EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, DEL AÑO 1999 A 2017



**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
PEDIATRÍA



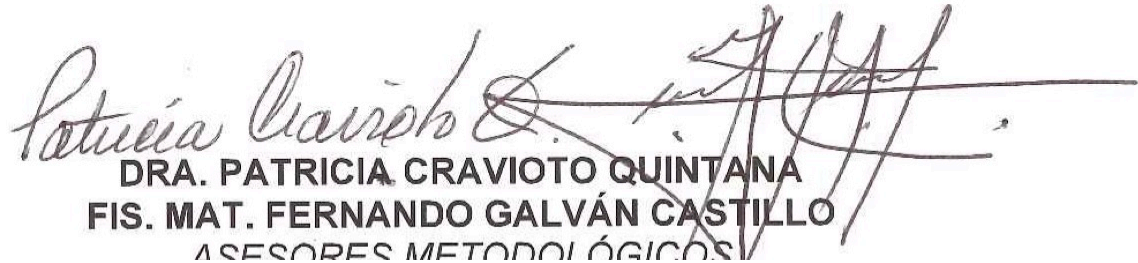
**DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



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



**DRA. FLORA ZÁRATE MONDRAGÓN**  
TUTOR DE TESIS



**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA**  
**FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**  
ASESORES METODOLÓGICOS

## DEDICATORIA

Con amor y agradecimiento a mis padres, Consuelo y Tomás, quienes han sido mi apoyo incondicional, mi ejemplo constante de amor, perseverancia, responsabilidad y de todo lo que quiero ser en un futuro.

A Miguel, mi hermano, ejemplo de pasión, honor, gratitud y constancia, porque a pesar de que los años pasen siempre serás mi súper héroe y a la persona que más admiro.

A mis hermanos, Inma y Ángel, quienes me han enseñado que el amor de hermanos, va más allá de la sangre y que el perdón es sencillo cuando hay amor de por medio.

A mis amigos, quienes siempre me han ayudado a volar, recordándome quién soy, pero manteniéndome firme en la tierra.

A aquellos que más que mis compañeros, se volvieron familia en estos tres años, quienes admiro profundamente y espero seguir formando parte de sus vidas por muchos años más.

A mis maestros quiénes han compartido su conocimiento y experiencia de manera desinteresada, siempre buscando que seamos mejores médicos y humanos. Y a los maestros más grandes que me ha puesto la vida delante, mis niños, porque con compasión, empatía, grandeza y un corazón de oro, me enseñan todos los días que con inocencia y una sonrisa todo es más fácil y todo es posible. A mi tutora, Dra. Flora Zárate Mondragón, quién con mucha paciencia me ayudó a culminar este trabajo.

Al Instituto Nacional de Pediatría, que sin esperarlo se convirtió en mi casa, un lugar donde he pasado muchos de los mejores momentos en mi vida, pero también los más difíciles, que me han llevado a crecer como persona, como hija, hermana, compañera y amiga.

La dedicatoria y agradecimiento más grande es para Dios, ya que sin Él no estaría concluyendo algo que para mí era un sueño lejano, y en un abrir y cerrar de ojos está terminando de manera increíble, con más sueños y más metas por cumplir.

Gracias a todos por estar a mi lado estos magníficos tres años.

## INDICE.

TITULO	
AUTORES	
DEDICATORIA	3
INDICE	4
1. ANTECEDENTES	5
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
3. JUSTIFICACIÓN	14
4. OBJETIVOS	15
- GENERAL.	
- ESPECIFICOS.	
5. MATERIAL Y MÉTODO	16
- Tipo de estudio.	
- Universo de estudio.	
a) Criterios de inclusión.	
b) Criterios de exclusión.	
6. VARIABLES	17
7. RESULTADOS	20
8. DISCUSIÓN	34
9. CONCLUSIONES	41
10. BIBLIOGRAFÍA	42
11. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	44
12. ANEXOS	45

## 1. ANTECEDENTES

### *DEFINICIÓN*

El síndrome de Alagille es una enfermedad de herencia autosómico dominante, que se caracteriza por un número insuficiente de conductos biliares intrahepáticos, que se asocian principalmente a 5 alteraciones: colestasis, anormalidades cardíacas, malformaciones esqueléticas, deformidades oculares y fenotipo facial característico.

Hasta un 40% cuentan también con involucro renal, principalmente displasia renal.  
(1, 2, 3)

### *INCIDENCIA*

Se estima una frecuencia de 1 en 70,000 a 100,000 nacidos vivos en Estados Unidos, en nuestro país no contamos con estadística acerca de esta enfermedad.  
(1,3,4)

Se considera que la afección en cuanto a género es indistinta. (4)

En el 2007 se reportaron 12 casos en el Instituto Nacional de Pediatría, reportados desde 1999 a dicha fecha, de aquellos pacientes que cumplían los criterios establecidos para el diagnóstico de Alagille. (4)

Además de encontrar 2 reportes de caso en México, distintos a los 12 previamente mencionados. (1)(4)

## *HISTORIA*

Esta enfermedad fue descrita en un inicio, en 1956 por Daniel Alagille, quién describió los primeros casos de displasia arteriohepática. (5)

Sin embargo, es hasta 1975 que se publica el reporte de 30 casos estudiados a través del tiempo, en el cual los pacientes tenían en común ductos biliares hipoplásicos intrahepáticos y ductos extrahepáticos permeables. De estos 30 pacientes, 15 presentando manifestaciones clínicas homogéneas. (6)

Desde entonces refieren afección por igual en ambos sexos, todos presentando colestasis crónica, asociado a fenotipo facial, soplo cardiaco, anomalías vertebrales, retraso mental e hipogonadismo.

En octubre de 1972, Watson y Miller, refieren haber descrito un nuevo síndrome caracterizado por hipoplasia congénita y estenosis de la arteria pulmonar, en ocasiones acompañado de malformaciones cardiovasculares, enfermedad hepática neonatal con ictericia obstructiva y parecido a atresia de vías biliares o hepatitis neonatal, así como facies característica con anomalías congénitas menores.

Reportan 5 familias, con 21 niños, de los cuales 11 tenían involucro hepático, 14 afección cardiovascular y 9 ambas. (7)

Nuevamente en 1975 Alagille publica un artículo estableciendo los criterios diagnósticos, así como alteraciones de los conductos hepáticos. (3)(7)

## *FISIOPATOLOGIA*

El síndrome de Alagille es una enfermedad, de herencia autosómico dominante, que con el tiempo se han logrado dilucidar las diferentes alteraciones genéticas, un 95% presentan una mutación en el gen JAG1 que codifica la señalización del gen NOTCH ligado a JAGGED-1, que codifican para el desarrollo embriológico de estructuras dependientes de mesodermo. (2)

Hasta en un 60% de los pacientes afectados hay mutaciones de novo, en un 30 a 50%(10) de los casos presentan deleciones citogenéticas o rearrreglos en el cromosoma 20p12, la mayoría causadas por haploinsuficiencia del gen JAGGED 1, localizado específicamente en 20p11.2-20p12 y en un 1% mutaciones en el gen NOTCH2 localizado en 1p13. Se han descrito aproximadamente más de 430 mutaciones involucradas. (3, 8, 9)

La importancia de la identificación y diagnóstico oportuno de los pacientes con síndrome de Alagille en ocasiones no es sencilla, ya que esta enfermedad se caracteriza por una expresividad variable y en una misma familia podemos observar distintos fenotipos, con el mismo genotipo. (8)

## *MANIFESTACIONES CLÍNICAS*

Las manifestaciones clínicas como se menciona previamente son muy variables, la manifestación más temprana es la ictericia neonatal, secundaria a colestasis. (10)

En la literatura las manifestaciones clínicas se dividen en clásicas o criterios mayores y criterios menores. (3, 4)

Los criterios clásicos los podemos dividir por afección sistémica: (5)



A. Hepático: colestasis crónica, secundaria a escasez ductal o ausencia de ductos biliares intrahepáticos, generalmente manifestándose en un inicio por ictericia a expensas de bilirrubina directa en el periodo neonatal y acolia. (11).

La colestasis puede ser de inicio neonatal o en el lactante pequeño y está presente hasta en un 80% de los casos, manifestándose con ictericia, coluria, hipocolia, hepatomegalia, prurito intenso y xantomas. (9)

Un 90 a 95% presentan colestasis crónica, esto secundario a la escasez de conductos biliares, la cual parece ser progresiva.

Únicamente un 10% llega a asociarse a atresia biliar extrahepática.

B. Cardíaco: hay alteraciones sobre todo en la arteria pulmonar, defecto del tabique atrioventricular y tetralogía de Fallot. Siendo la más frecuente la estenosis periférica de la arteria pulmonar.

Las manifestaciones se presentan desde el nacimiento como un soplo cardíaco, según la patología y está presente hasta en un 85% de los pacientes.

C. Esqueleto axial: presentan alteraciones vertebrales, con imagen característica de vértebras en mariposas, en ocasiones hemivértebras, fusión de vértebra adyacente o espina bífida oculta.

Las alteraciones en el esqueleto axial, son múltiples, sin embargo, la más característica son las vértebras en mariposa, presentes hasta en un 87%.

D. Oftalmológico: defectos de cámara anterior, el más frecuente embriotoxón posterior, es frecuente observar el anillo de Schwalbes (unión entre la iris y la córnea), pupila ectópica, banda queratósica y alteraciones del cristalino.

El embriotoxón posterior se encuentra presente un 88%, aunque como se menciona hay otras manifestaciones oculares involucradas. (3)

E. Facies dismórficas: frente amplia, ojos “profundos”, en ocasiones con fisuras palpebrales oblicuas, hipertelorismo, orejas prominentes, nariz recta y prominente, con punta bulbosa, en ocasiones en silla de montar, así como barbilla afilada, dando la impresión de una cara triangular. (12)

Estas facies son la manifestación clínica más frecuente, descrita hasta en un 95% de los pacientes.

Los criterios menores pueden ser los siguientes: (4)

- Alteraciones endocrinológicas: Hipotiroidismo, talla y peso bajos, hipogonadismo, pubertad retrasada, insuficiencia pancreática. Xantomas en zonas de flexión secundarios a colesterol >500mg/dL. Raro, pero reportado psuedohermafroditismo. (13)
- Alteraciones neurológicas: neuropatía periférica secundaria a déficit de vitamina E, retraso global del neurodesarrollo.
- Alteraciones renales: nefrolitiasis, defectos en la concentración urinaria, hipoplasia renal, quistes renales, riñón único, riñón ectópico, insuficiencia renal, nefropatía túbulo intersticial, displasia renal, acidosis tubular renal. (18)
- Misceláneas: infecciones pulmonares recurrentes, vasculitis, alteraciones dentarias, artropatía.

## DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos del Síndrome de Alagille, actualmente se encuentran en controversia, ya que algunos refieren que es suficiente contar con las manifestaciones clínicas compatibles, aún con biopsia hepática normal, ya que esta cambia a través del tiempo. Mientras que otros refieren es necesario contar con una biopsia hepática compatible para corroborar el diagnóstico definitivo.

Secundario a manifestaciones tan variables, se describe una forma completa con la presencia de cuatro criterios mayores y la forma incompleta, la cual tiene presentes tres de los criterios mayores.

En los lactantes menores de 6 meses la asociación de tres o cuatro criterios son suficientes para corroborar el diagnóstico, en ausencia de una biopsia con escasez ductal, según algunos autores. (9)

En los estudios de laboratorio se observa en los pacientes alteraciones compatibles con colestasis, mostrando hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina directa y elevación de gamma glutamil transferasa. La elevación de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa son moderadas, en ocasiones se acompaña también de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.

En cuanto a la biopsia hepática, la cual nos da el diagnóstico por excelencia, se debe contar con al menos 20 espacios porta. Normalmente se observa en cada tríada portal o espacio porta una vénula que es rama de la porta, una arteriola y uno o dos conductos biliares interlobulares. La relación normal entre el número de conductos biliares y el número de espacios porta debe ser entre 0.8 y 1.8. (14)

Para el diagnóstico de Síndrome de Alagille la relación es menor a 0.4, con este hallazgo patológico se corrobora el diagnóstico, sin embargo, su ausencia no lo excluye.

Otros hallazgos frecuentes en la biopsia son la colestasis intracelular, fibrosis y en algunos casos inclusive cirrosis. (5)

Es importante mencionar que la literatura describe que se cree que la afección hepática es progresiva, con un curso variable, ya que únicamente un 60% de los pacientes menores de 6 meses presente escasez de conductos, mientras que después de los 6 meses hasta un 95% de los pacientes cuentan con una biopsia alterada.

En cuanto al diagnóstico genético, se cuentan con diferentes mutaciones, las cuales pueden corroborar el diagnóstico al estar presentes, se encuentran hasta en un 70% de los casos.

Las técnicas de citogenética molecular pueden ser detectados los enfermos con deleciones completas del gen afectado. El estudio genético es importante para el diagnóstico de pacientes que no cumplen todos los criterios clínicos necesarios, para el diagnóstico prenatal o para el estudio de los potenciales donantes vivos para trasplante hepático del paciente afecto.

## MANEJO Y TRATAMIENTO

El Síndrome de Alagille no tiene un tratamiento específico, sin embargo, su manejo debe ser multidisciplinario y de soporte para las distintas afecciones sistémicas. (3)

Se requiere por lo menos de la valoración e involucro en el manejo del paciente, por parte de los siguientes subespecialistas:

- Gastroenterólogo pediatra, quién deberá evaluar de manera rutinaria pruebas de función hepática, colesterol y triglicéridos, tiempos de coagulación, ultrasonido hepático y biopsia.
- Cardiólogo pediatra, para un escrutinio minucioso, incluyendo exploración física cardiológica, electrocardiograma, ecocardiograma y de ser necesario manejo quirúrgico para corrección de cardiopatía congénita se solicitará la intervención conjunta de un cirujano cardiorácico pediatra. (18)

- Oftalmólogo pediatra, para exploración detallada de cámara anterior y posterior.
- Nefrólogo pediatra, para valorar ultrasonido renal, así como función renal y dar seguimiento. (19)
- Neonatólogo, ya que sería ideal que estos pacientes fueran reconocidos de manera muy temprana y abordarse de manera integral. (20)

### *PRONÓSTICO*

El pronóstico y el manejo dependen principalmente de la afección de la función hepática y si hay presencia de cardiopatía congénita con repercusión.

En cuanto a la alteración hepática, el tratamiento definitivo es el trasplante hepático, ya que hasta un 50% evolucionan a una colestasis grave, acompañada de cirrosis biliar ó fibrosis hepática severa. Hasta un 15% de los pacientes requieren un trasplante hepático antes de llegar a la edad adulta. En algunas ocasiones la afección hepática puede evolucionar a carcinoma hepatocelular (5)(9)(14)

La mortalidad global varía entre el 10 a 17%, relacionada a complejidad de cardiopatía, sangrado intracraneal, progresión de la enfermedad hepática o complicaciones relacionadas al trasplante hepático. (5)(9)(14)

La esperanza de vida a veinte años oscila entre 75 a 80%. (5)(9)(14)

## **2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

- ¿A qué edad refieren a los pacientes a un tercer nivel?
- ¿Hay predominio de género?
- ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas al diagnóstico?
- ¿Cuántos tienen alteraciones bioquímicas al diagnóstico?
- ¿Hay alteración en el ultrasonido renal?
- ¿Cuáles son los hallazgos histopatológicos al diagnóstico?
- ¿Los pacientes cuentan con familiares afectados?

## **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El síndrome de Alagille es una de las entidades causantes de ictericia y acolia en la edad neonatal, a pesar de ser una entidad rara, se estima una frecuencia de 1 en 100,000 recién nacidos vivos en el mundo y al ser nuestro Instituto un centro de referencia a nivel nacional, estamos familiarizados con el síndrome.

Sin embargo, desde hace 10 años no se llevó a cabo un recuento de casos de Alagille en nuestro Instituto, por lo que, buscamos caracterizar cuales son las manifestaciones clínicas más frecuentes en nuestra población, así como edad de diagnóstico, alteraciones bioquímicas e histopatológicas y mortalidad asociada al padecimiento.

#### **4. JUSTIFICACION**

El síndrome de Alagille es una entidad poco frecuente a nivel mundial, en nuestro país hay pocos reportes de dicha enfermedad, por lo que es poco diagnosticado en nuestro medio, lo que nos conduce a diagnósticos tardíos y mayor número de complicaciones. El objetivo a través de este estudio es reunir la información con la que contamos de nuestros pacientes con síndrome de Alagille, presentación clínica, edad al diagnóstico, complicaciones de manera detallada y concisa, para poder dar a conocer a los pediatras de México dicha información y poder difundirla, de esta manera concientizar y lograr una referencia más temprana, mejorar el tratamiento de los pacientes y así evitar complicaciones o minimizarlas lo más posible.

## **5. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Describir las manifestaciones clínicas presentes al diagnóstico en los pacientes con Síndrome de Alagille en el Instituto Nacional de Pediatría, así como edad al diagnóstico, hallazgos de laboratorio, complicaciones presentes al momento de diagnóstico, en un periodo de 1999 a 2017.

### **Objetivos específicos**

- Describir las manifestaciones clínicas del síndrome de Alagille.
- Determinar sexo en donde es más frecuente la patología.
- Establecer la edad al momento de diagnóstico del Síndrome de Alagille.
- Reportar la frecuencia de las manifestaciones clínicas mayores y menores en el síndrome de Alagille.
- Determinar los niveles de bilirrubina total, bilirrubina indirecta, bilirrubina directa, gamma glutamil transferasa, aspartato aminotransferasa, alanina transaminasa, al momento de diagnóstico.
- Observar cuantos pacientes tienen alteración en el colesterol y triglicéridos.
- Describir las alteraciones al diagnóstico en el ultrasonido hepático.
- Describir los hallazgos histopatológicos encontrados en la biopsia de los pacientes al diagnóstico.



## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### ***TIPO DE ESTUDIO***

- Por su control de asignación es observacional.
- Por su finalidad es descriptivo.
- Por su secuencia temporal es transversal.
- Por su cronología es retrospectivo.

### ***UNIVERSO DE ESTUDIO***

Expedientes de los pacientes entre 0 a 215 meses de edad con diagnóstico de Síndrome de Alagille, de acuerdo al CIE-10, con clave Q44.7, en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo del año 1999 al año 2017.

#### **a. Criterios de inclusión**

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de síndrome de Alagille.
- Expedientes de pacientes con edad entre 0 y 215 meses de edad al momento de diagnóstico.
- Expedientes de pacientes atendidos en el período del año 1999 al año 2017

#### **b. Criterios de exclusión**

- Expedientes de pacientes que se encuentren incompletos.

## 7. VARIABLES

<b>GENERALES</b>				
<b>NOMBRE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>		<b>MEDICIÓN</b>
<b>EDAD AL DIAGNÓSTICO</b>	Tiempo desde nacimiento hasta ingreso hospitalario	Cuantitativa	Continua	Meses
<b>SEXO</b>	Fenotipo del paciente	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
<b>PRESENTACIÓN CLÍNICA</b>				
<b>FACIES</b>	Hipertelorismo, frente amplia, mentón prominente, ojos hundidos, nariz bulbosa ó en silla ó recta.	Cualitativa	Nominal	SI/NO
<b>ICTERICIA</b>	Tinte icterico de piel al momento del diagnóstico	Cualitativa	Nominal	SI / NO
<b>ANOMALÍAS VERTEBRALES</b>	Vértebras en mariposa, hemivértebras ó fusionadas.	Cualitativa	Nominal	SI/NO
<b>EMBRIOTOXON OCULAR POSTERIOR</b>	Prominencia de la línea de Schwalbes	Cualitativa	Nominal	SI / NO
<b>CARDIOPATIA CONGENITA</b>	Estenosis ramas pulmonares, Estenosis arterial pulmonar periférica, Hipoplasia de tronco arterial, Tetralogía de Fallot, Persistencia de conducto arterioso, comunicación interauricular, comunicación interventricular, atresia pulmonar, coartación aórtica, estenosis subvalvular aórtica, otros.	Cualitativa	Nominal	SI / NO
<b>ALTERACIONES OFTALMOLÓGICAS</b>	Embriotoxón posterior, segmento anterior, retinopatía pigmentaria.	Cualitativa	Nominal	SI/NO
<b>ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS</b>	Hipotiroidismo, talla baja, Hipogonadismo, Pubertad retrasada, Insuficiencia Pancreática, Xantomas	Cualitativa	Nominal	SI/NO
<b>ALTERACIONES NEUROLÓGICAS</b>	Neuropatía periférica, retraso global del neurodesarrollo, Epilepsia, Otros	Cualitativa	Nominal	SI/NO
<b>ALTERACIONES RENALES</b>	Nefrolitiasis, Hipoplasia renal, Riñón único, Riñón Ectópico, Insuficiencia Renal, Acidosis Tubular Renal	Cualitativa	Nominal	SI/NO

<b>MISCELÁNEAS</b>	Infecciones pulmonares recurrentes, Vasculitis, Criptorquidia, Hernia Inguinal, Reflujo Vesicoureteral	Cualitativa	Nominal	SI/NO
<b>ALTERACIÓN DIGESTIVO</b>	<b>SISTEMA</b> Alergia a la proteína de la leche de vaca, Atresia Intestinal, Várices Esofágicas, Gastropatía nodular	Cualitativa	Nominal	SI/NO
<b>ALTERACIÓN ÓSEA</b>	Clinodactilia, Displasia del Desarrollo de Cadera, Pie equinovaro, Artritis Séptica, Legg Calvé Perthes	Cualitativa	Nominal	SI/NO
<b>ESTUDIOS DE LABORATORIO</b>				
<b>ALT</b>	Prueba de función hepática	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
<b>AST</b>	Prueba de función hepática	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
<b>GGT</b>	Prueba de función hepática	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
<b>BT</b>	Prueba de función hepática	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
<b>BD</b>	Prueba de función hepática	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
<b>BI</b>	Prueba de función hepática	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
<b>FA</b>	Prueba de función hepática	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
<b>TGL</b>	Triglicéridos	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
<b>CT</b>	Colesterol	Cuantitativa	Continua	Mg/dl
<b>ESTUDIOS DE GABINETE</b>				
<b>RX LUMBO SACRA</b>	Registro de realización de la misma en expediente clínico	Cualitativa	Nominal	SI / NO
<b>RX COLUMNA CERVICAL TORACICA</b>	Registro de realización de la misma en expediente clínico	Cualitativa	Nominal	SI / NO
<b>ULTRASONIDO RENAL</b>	Registro de realización de ultrasonido abdominal	Cualitativa	Nominal	SI / NO
<b>ULTRASONIDO HEPÁTICO</b>	Registro de realización de ultrasonido hepático	Cualitativa	Nominal	Descripción diagnóstico
<b>BIOPSIA</b>	Diagnóstico reportado en hoja de patología	Cualitativa	Nominal	Descripción diagnóstico
<b>PATRÓN DE HERENCIA</b>				
<b>MUTACIÓN DE NOVO</b>	Patrón de herencia	Cualitativa	Nominal	SI / NO
<b>AUTOSÓMICO DOMINANTE</b>	Patrón de herencia	Cualitativa	Nominal	SI / NO
<b>EN ESTUDIO</b>	Continúa en estudio	Cualitativa	Nominal	SI / NO
<b>DEFUNCIÓN</b>				
<b>DEFUNCIÓN</b>	Fallecimiento del paciente registrado en el expediente	Cualitativa	Nominal	SI / NO

## **8. RECURSOS HUMANOS**

Un residente de tercer año de pediatría quién se dedicará a la captura de datos de los expedientes, con los que realizará una base de datos. Posteriormente analizará dicha base de datos con ayuda del programa SPSS. Se utilizó Internet para encontrar información actualizada del tema, mediante el buscador de PUBMED.

## **9. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Se solicitará al área de archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría un listado de los pacientes con la clave CIE-10 Q 44.7, correspondiente a otras alteraciones hepáticas, para buscar aquellos pacientes con el diagnóstico de síndrome de Alagille, del año 1999 al año 2017.

Se solicitarán los expedientes correspondientes para corroborar que cuenten con los criterios de inclusión para formar parte del estudio.

## **10. TAMAÑO DE LA MUESTRA**

A conveniencia.

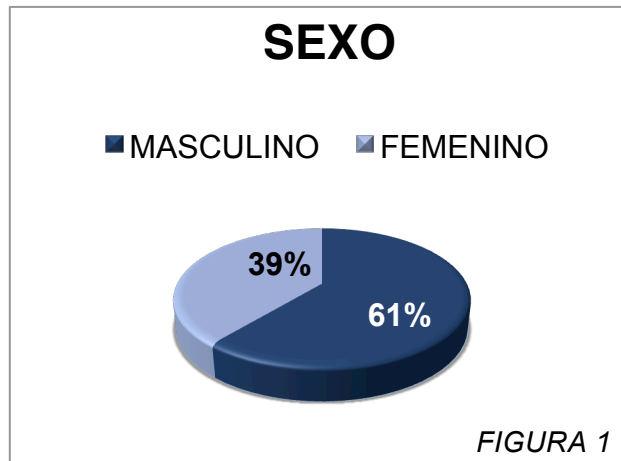
## **12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se llevó a cabo una base de datos con las variables previamente descritas utilizando el programa de Excel, posteriormente se descargará al programa SPSS versión 21. Por tratarse de un estudio descriptivo se recurrió a estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central y de dispersión, así como pruebas de normalidad para las variables cuantitativas, se utilizará frecuencia, para las variables categóricas porcentajes.

### 13. RESULTADOS

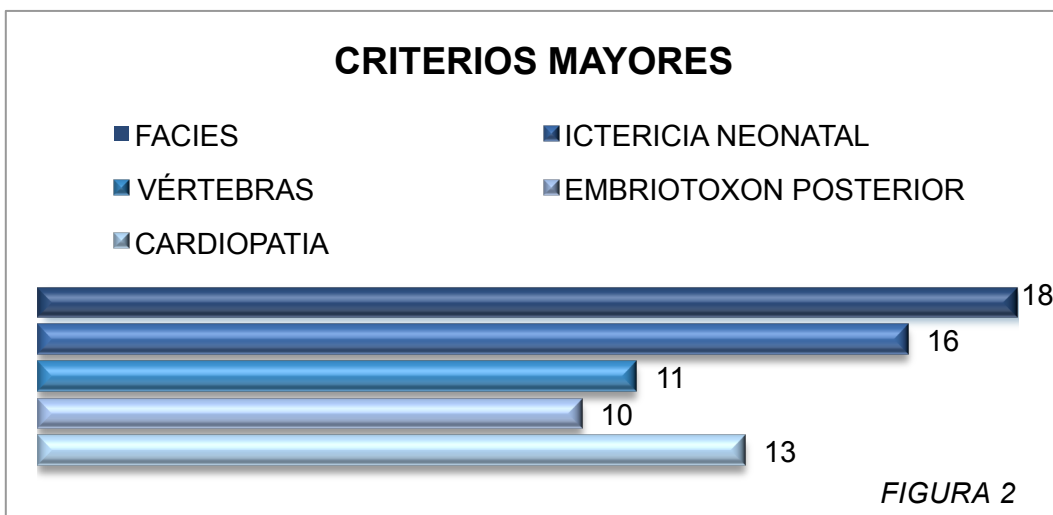
Se incluyeron 18 pacientes desde el año 1999 al año 2017, con una edad promedio de diagnóstico de 12.6 meses de edad, siendo la edad máxima a los 38 meses y la mínima un mes de vida.

De los 18 pacientes 61.1% (11/18) corresponde al sexo masculino, mientras que el sexo femenino representa un 38.9% (7/18) de los pacientes. (Ver Tabla 1)

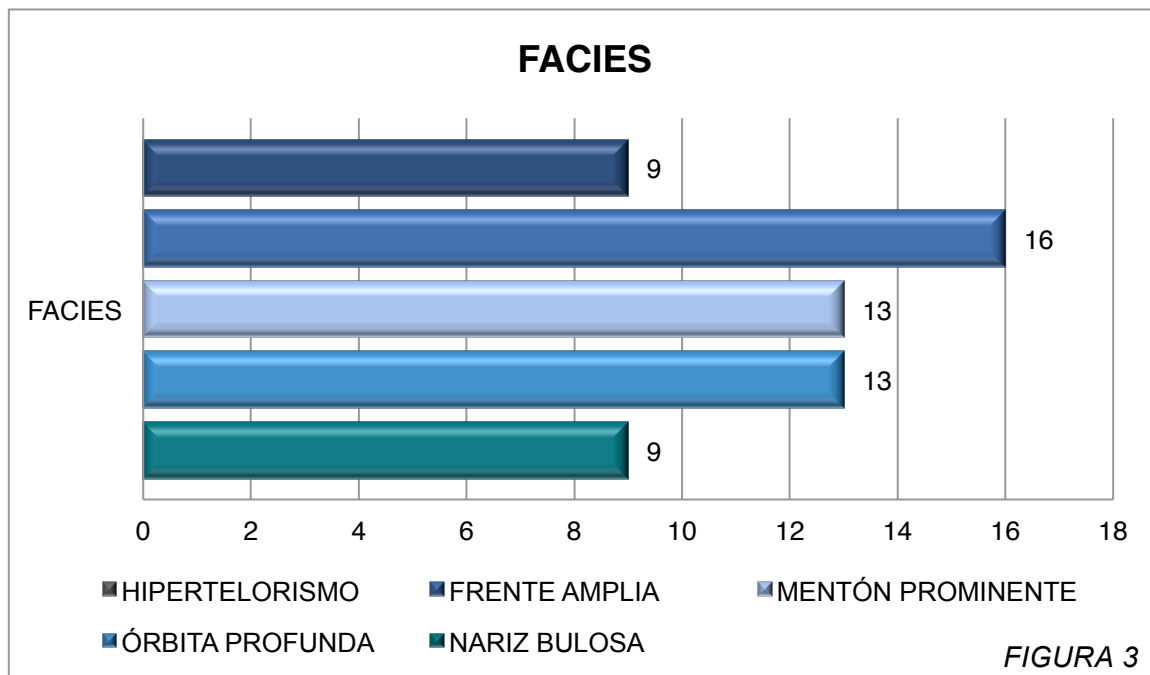


En cuanto a las manifestaciones clínicas, nos dimos a la tarea de describir y analizar cada una de ellas.

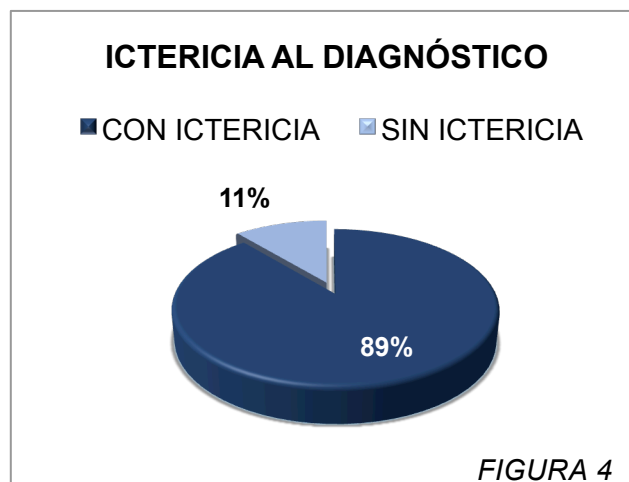
Los criterios mayores un 100% de los pacientes presentaron facies característica (18/18), 89% ictericia (16/18), 61% alteraciones vertebrales (11/18), 55.5% embriotaxon posterior (10/18) y 72% cardiopatía congénita (13/18).



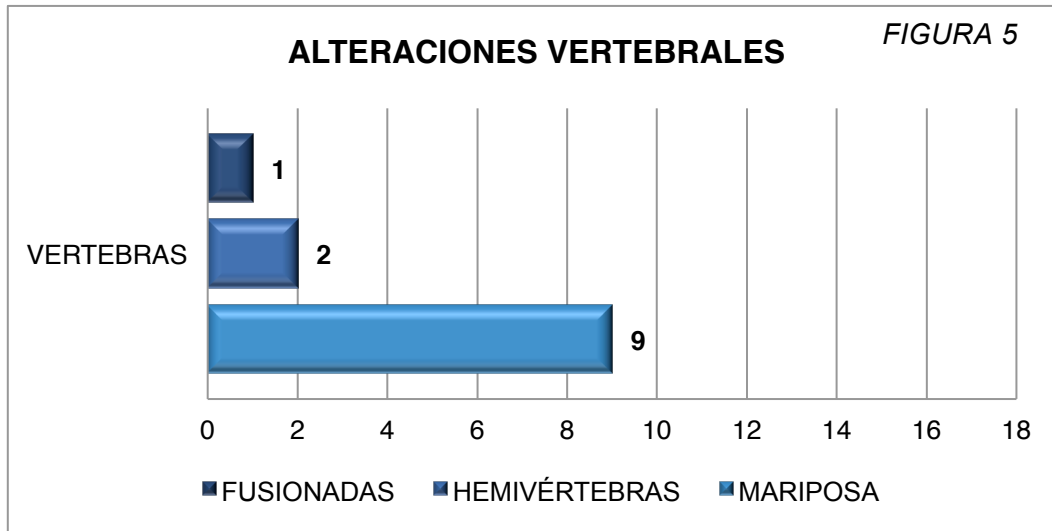
Se analizaron por separado cada una de las alteraciones descritas dentro de las facies característica, encontrando que al diagnóstico, 50% presentan hipertelorismo (9/18), 88.9% presentan frente amplia (16/18), 72.2% mentón prominente (13/18) y órbitas profundas respectivamente (13/18), finalmente nariz bulbosa, fina ó en silla de montar hasta en un 66.7% (9/18) . (Ver Tabla 2)



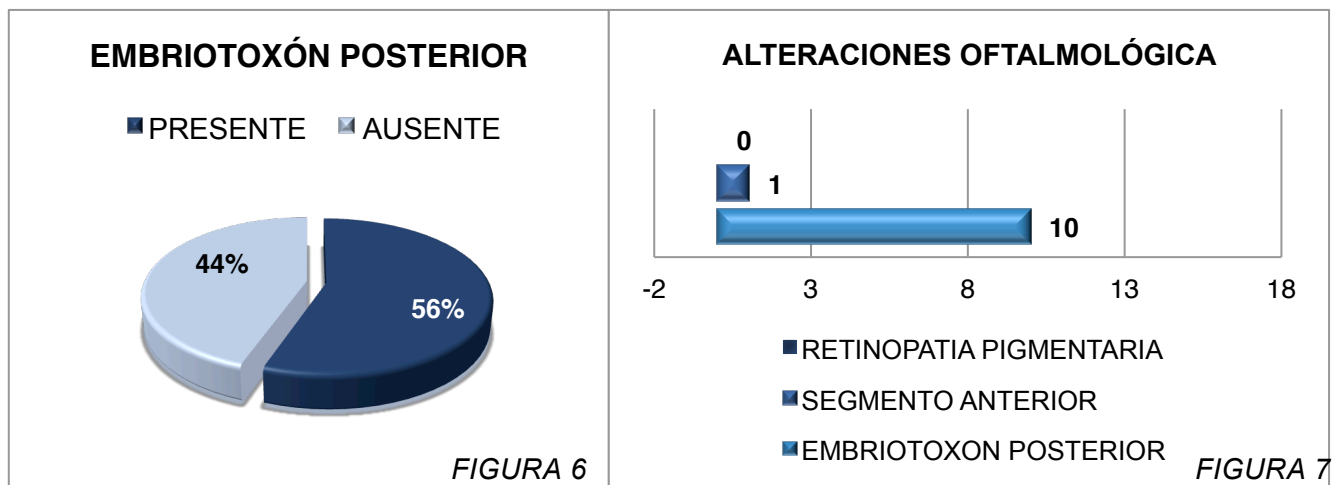
Del total de los pacientes 88.9% (16/18) presentaron ictericia al nacimiento ó en las primeras semanas de vida y continuaban con la misma al diagnóstico. (Ver Tabla 3)



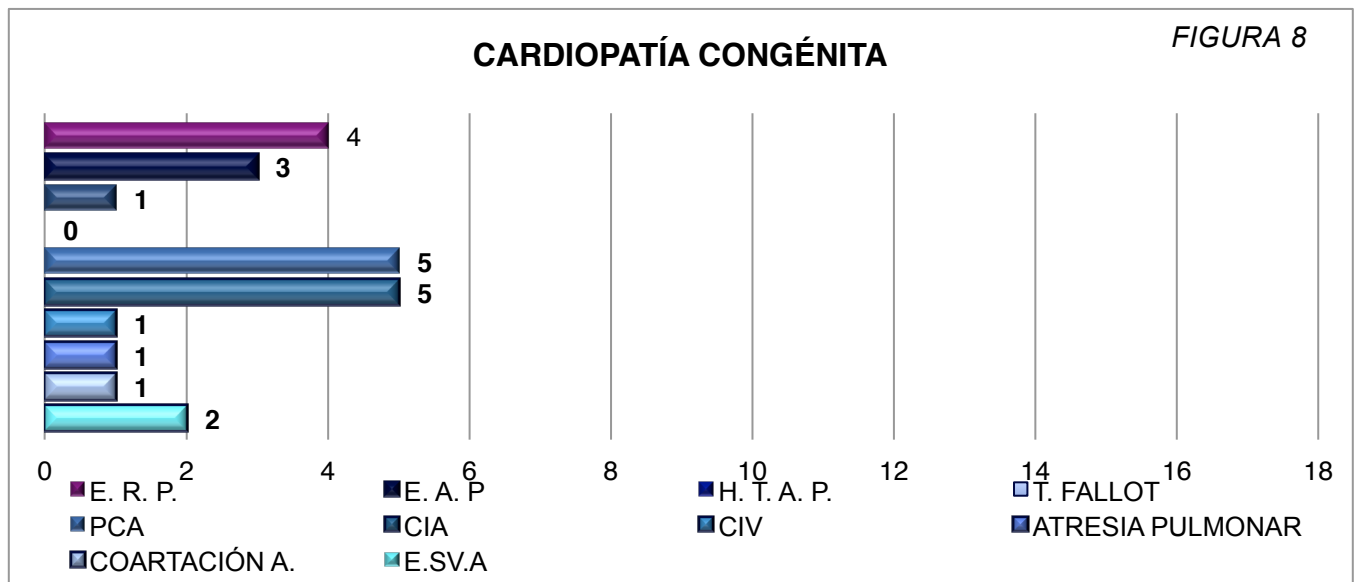
En cuanto a las alteraciones vertebrales, presentaron el 50% vértebras en mariposa (9/18), 11.1 % hemivértebras (2/18) y 5.6% vértebras fusionadas (1/18). (Ver Tabla 4)



En cuanto a alteraciones oftalmológicas encontramos que 55.6% de los pacientes presentaron embriotoxón posterior (10/18), sólo un 5.6% presentó alteración en segmento anterior (1/18) y ninguno de nuestros pacientes presentó retinopatía pigmentaria. (Ver Tabla 5)

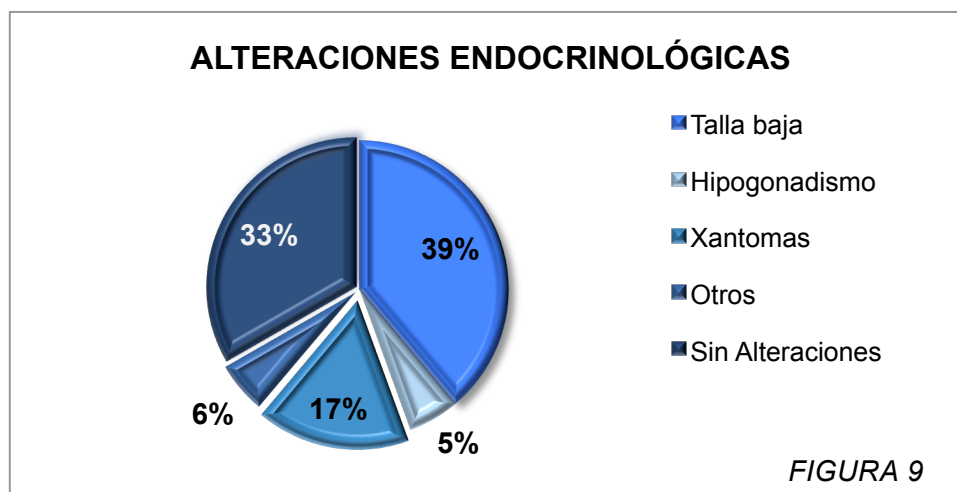


De las cardiopatías congénitas 22.2% presentaron estenosis de ramas pulmonares (4/18), 16.7% estenosis arterial pulmonar (3/18), persistencia de conducto arterioso (5/18) y comunicación interauricular (5/18) 27.8% respectivamente, la hipoplasia del tronco arterial pulmonar, comunicación interventricular, atresia pulmonar y coartación aórtica se presentó en un 5.6%(1/18) respectivamente y finalmente 11.1% presentaron estenosis subvalvular aórtica (2/18). (Ver Tabla 6)



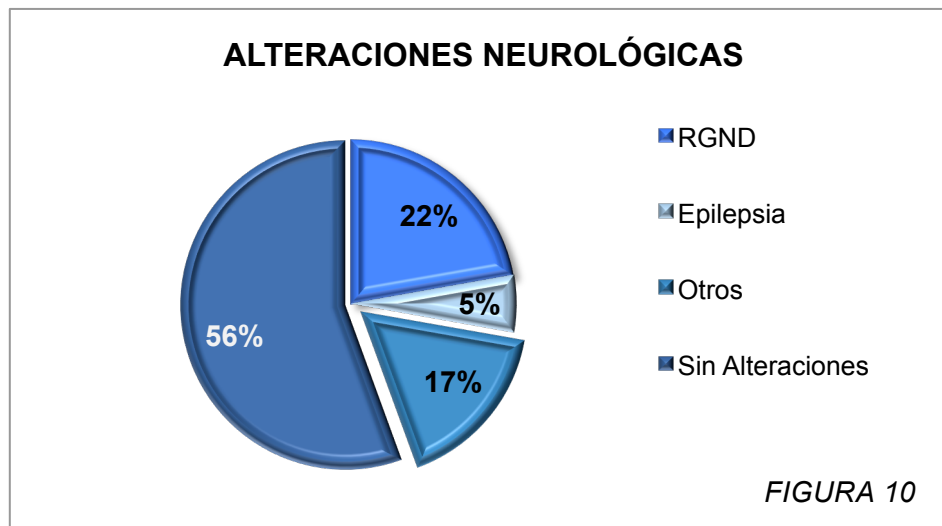
En cuanto a criterios menores analizamos diferentes alteraciones:

- Alteraciones endocrinológicas: un 39% presentó talla baja (7/18), 5.6% hipogonadismo (1/18), xantomas 16.7% (3/18) y otros 5.6% (1/18). (Ver Tabla 7)

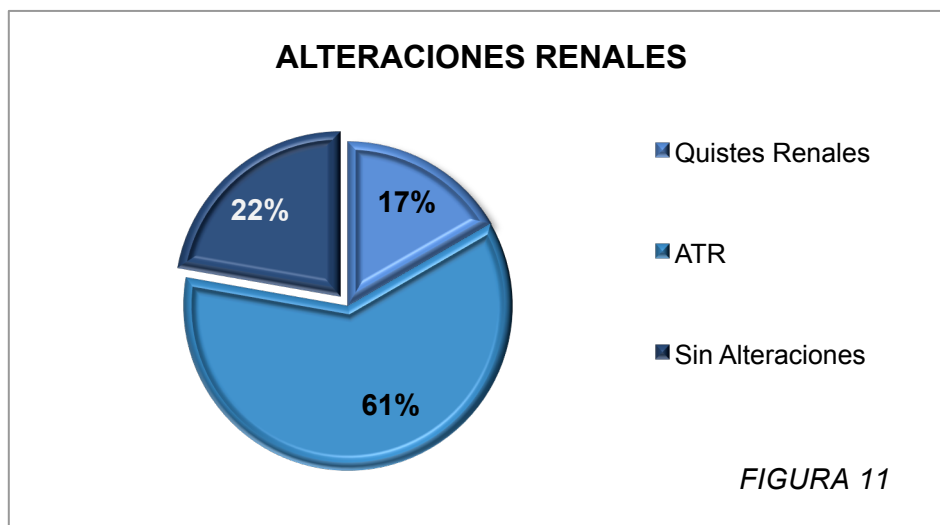




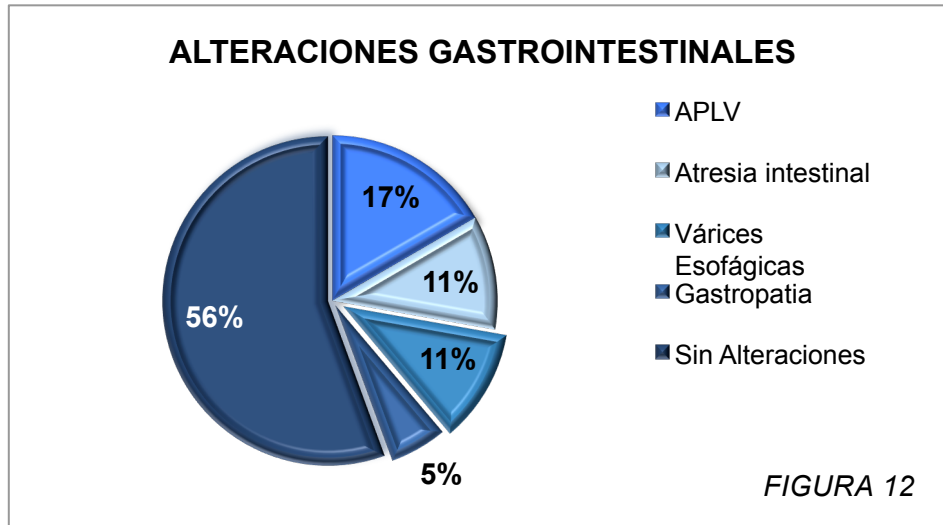
- Alteraciones neurológicas: 22% presentaron retraso global del neurodesarrollo (4/18), 5.6% epilepsia (1/18) y 16.7% presentaron otras alteraciones neurológicas no relacionadas en la literatura (3/18). Este 16.7% correspondiente a 3 pacientes, uno con displasia septo-óptica (1/18), otro síndrome hipotónico (1/18) y el último con atrofia corticosubcortical, asociado a eventos paroxísticos no convulsivos de origen a determinar (1/18). (Ver *Tabla 8*)



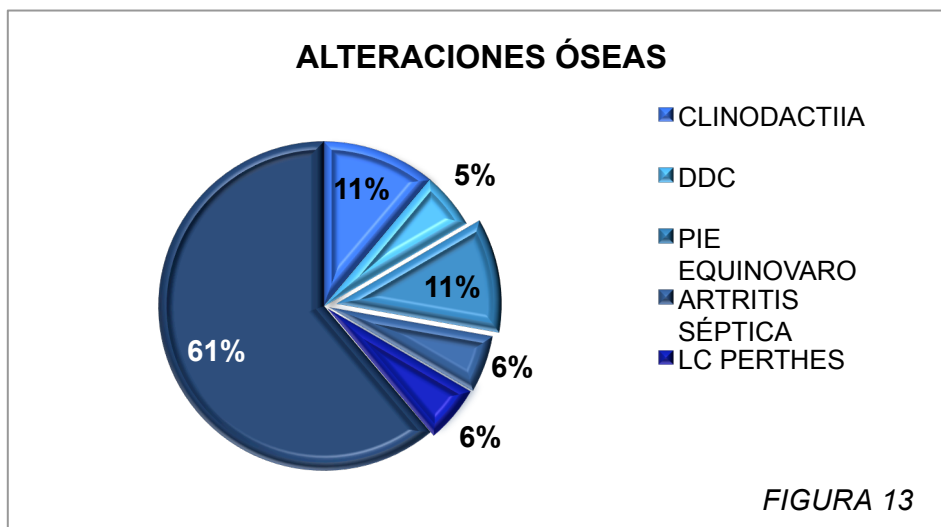
- Alteraciones renales: encontramos 16.7% de pacientes con presencia de quistes renales (3/18) y 61% con acidosis tubular renal (11/18). El resto de anomalías no se presentaron o fueron descritas en los expedientes de nuestros pacientes. (Ver *Tabla 9*)



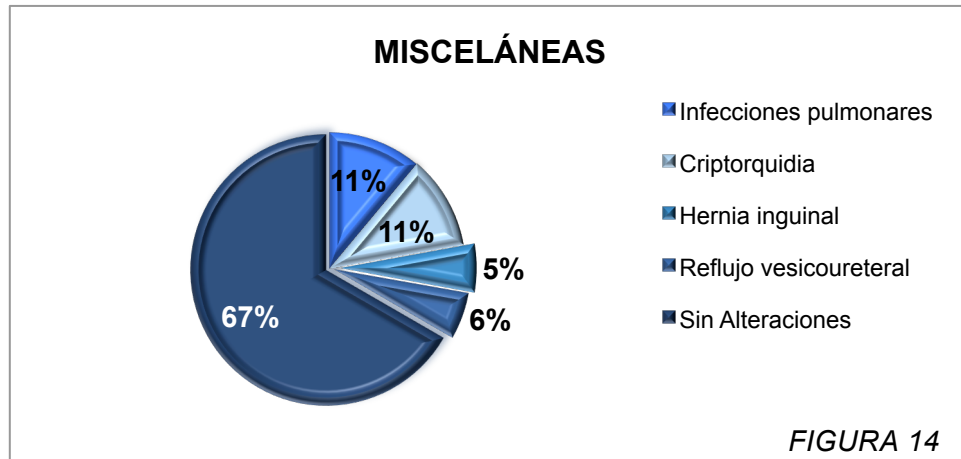
- Alteraciones gastrointestinales: alergia a la proteína de la leche de vaca 15.8% (3/18) , atresia intestinal (2/18) y varices esofágicas (2/18) en un 11% y gastropatía nodular en un 5.6% (1/18). (Ver Tabla 10)



- Alteraciones óseas: clinodactilia (2/18) y pie equinovaro (2/18) se presentaron en un 11% y un 5.6% presentaron displasia del desarrollo de cadera (1/18), artritis séptica (1/18) y Legg Calvé Perthes (1/18). (Ver Tabla 11)



- Misceláneas: infecciones pulmonares recurrentes (2/18) y criptorquidia (2/18) 11% respectivamente y 5.6% hernia inguinal (1/18) y reflujo vesicoureteral (1/18).  
(Ver Tabla 12)

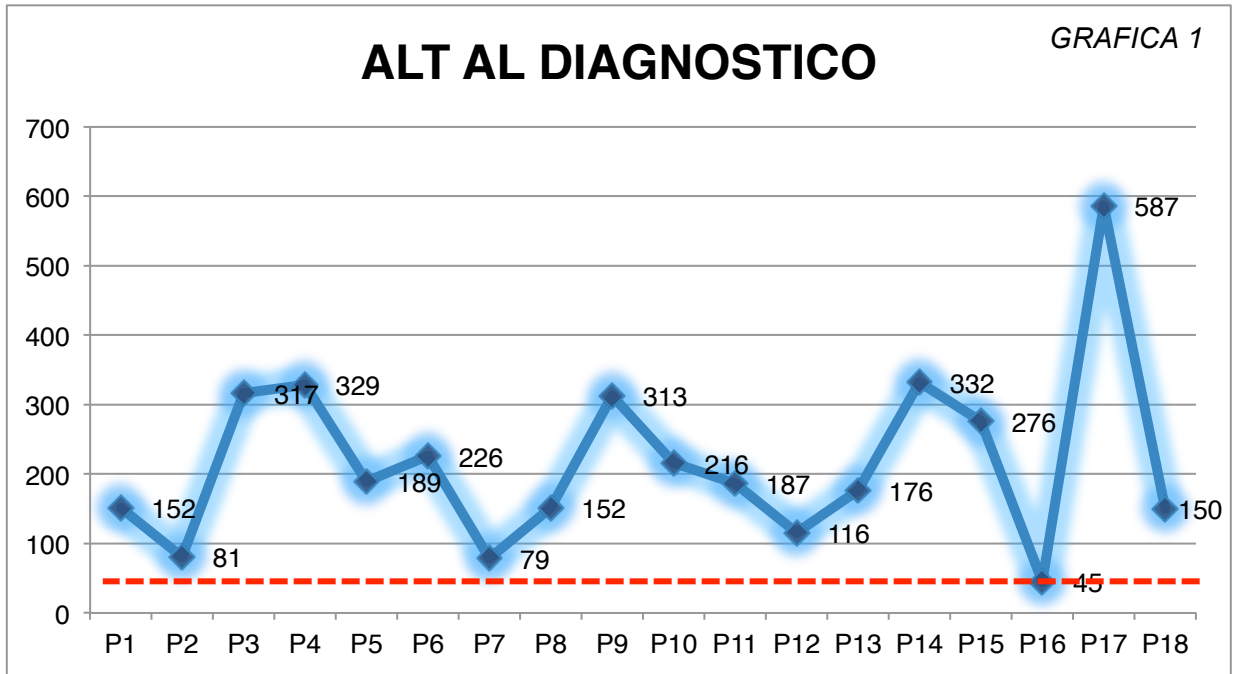


Se analizaron los resultados descritos en cuanto a los estudios de laboratorio y gabinete, encontrando lo siguiente:

Las pruebas de función hepática se encontraron alteradas al diagnóstico en la mayoría de nuestros pacientes. (Tabla 13)(Tabla 14)

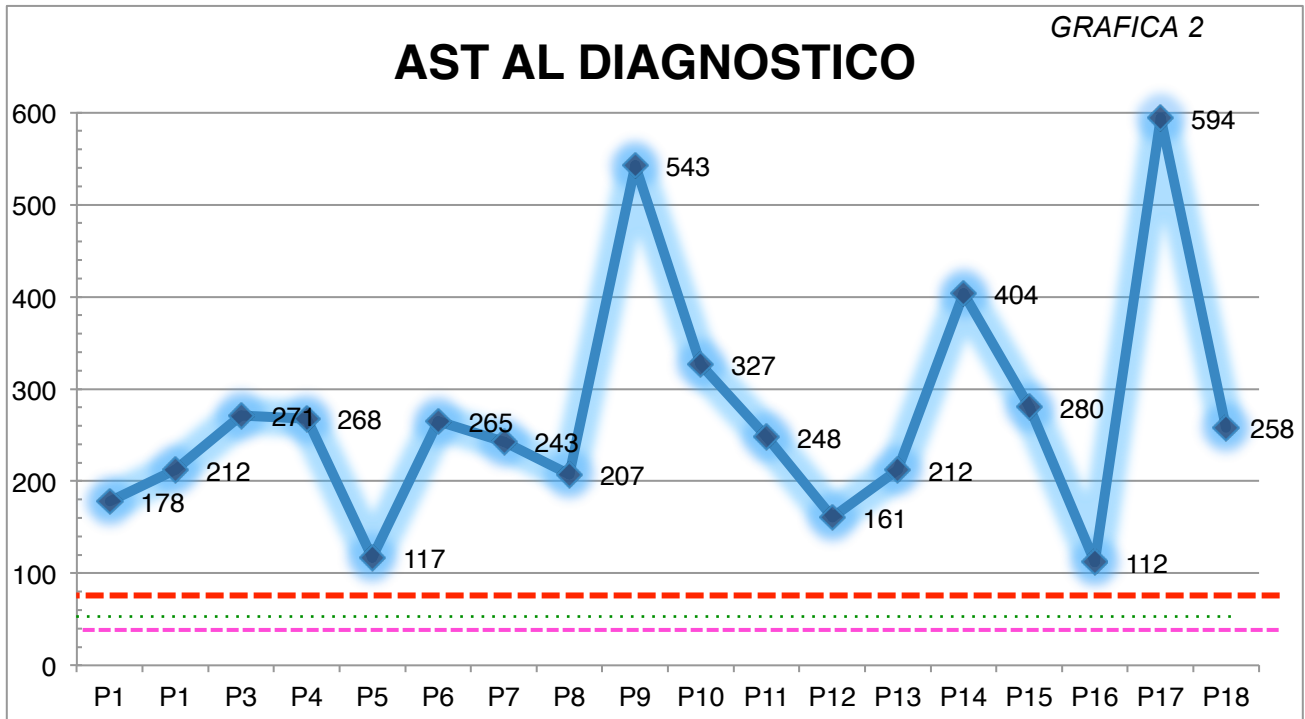
Encontramos que el 100% (18) presentaron alteración en la alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y gamma glutamil transpeptidasa.

En cuanto a la alanino aminotransferasa, con un mínimo de 45, máximo de 587 y una mediana de 188.



45

La aspartato aminotransferasa con un mínimo de 112, máximo de 594 y una mediana de 253.

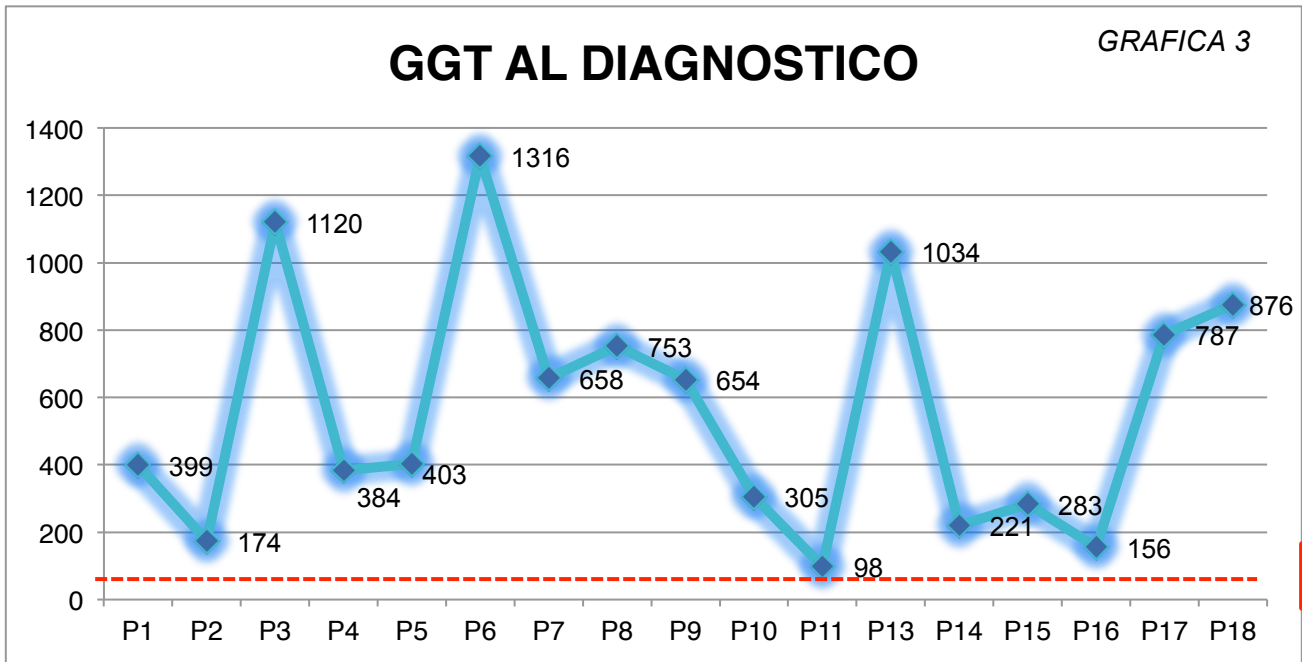


80

40

35

La gamma glutamil transpeptidasa con un mínimo de 98 y un máximo de 1316 y una mediana de 403.

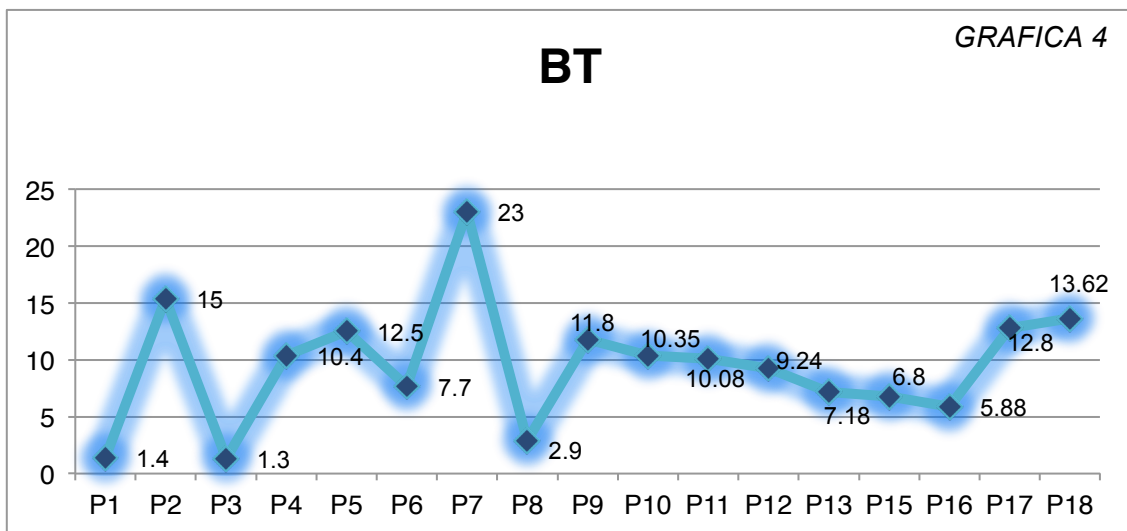


90

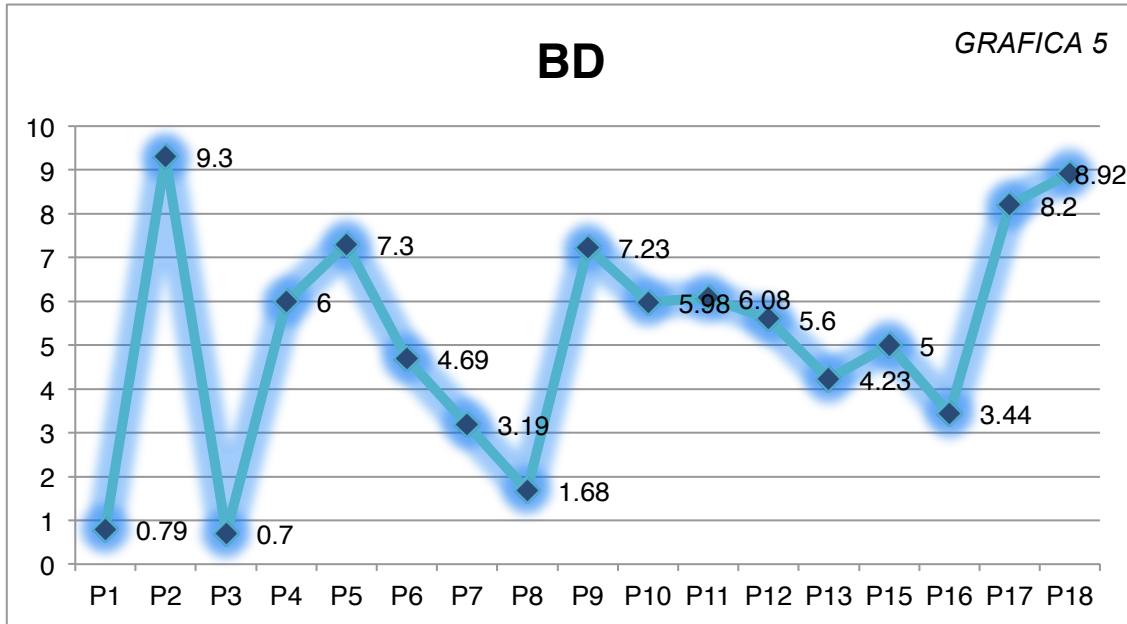
La bilirrubina total se encontró alterada en 15 de los 17 pacientes, con un porcentaje equivalente al 88.2%.

A expensas tanto de bilirrubina directa, como indirecta. Con mayor alteración a expensas de la directa.

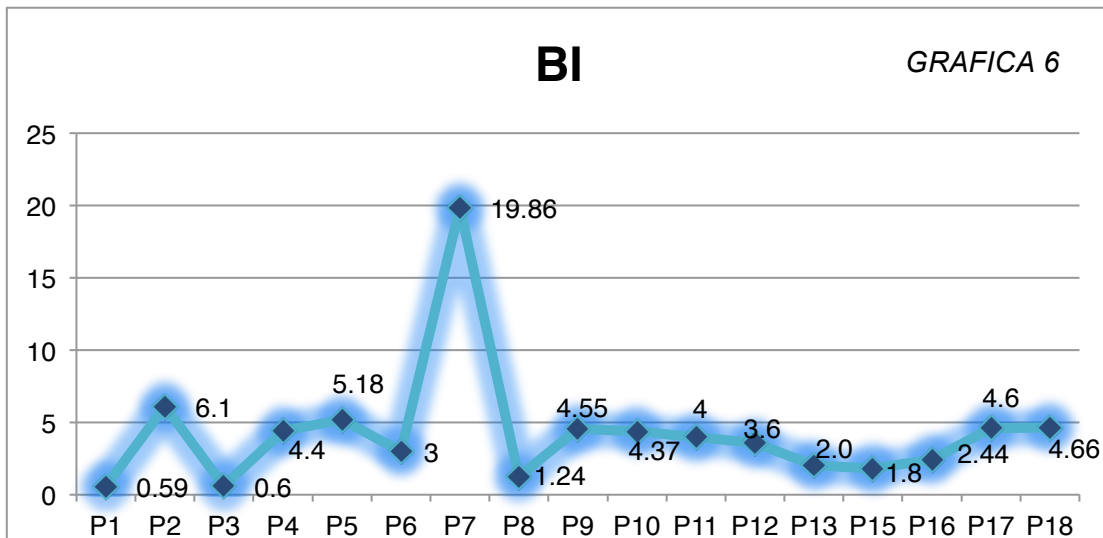
La bilirrubina total con un mínimo de 1.30, un máximo de 23.05 y una mediana de 10.08.



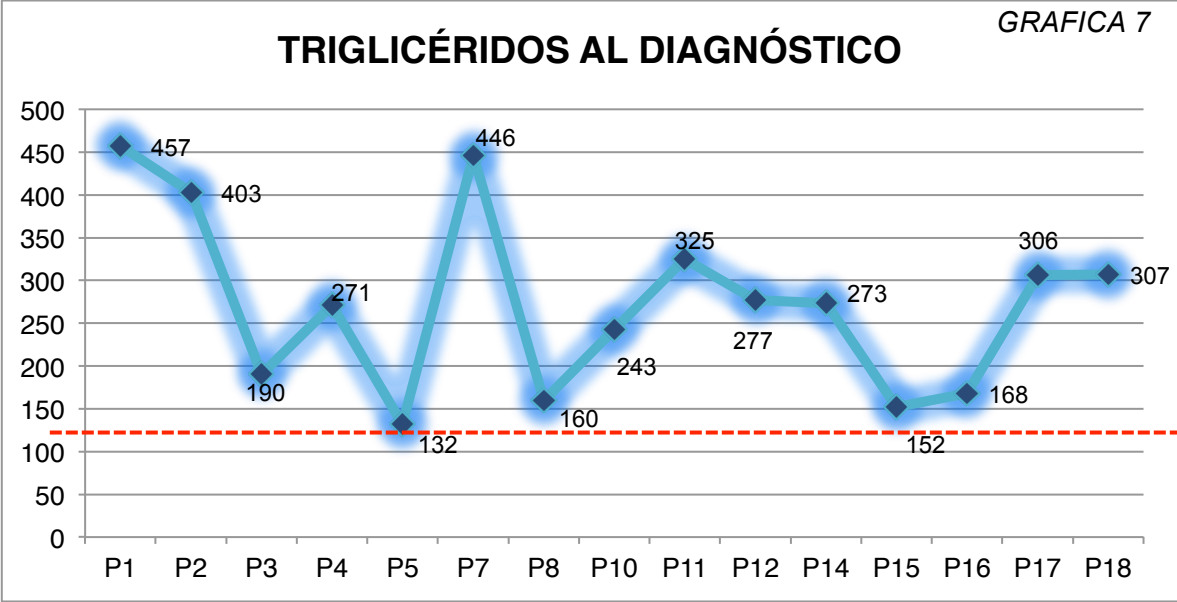
Una bilirrubina directa mínima de 0.7 y máxima de 9.3, con una mediana de 5.6.



Finalmente una bilirrubina indirecta con un mínimo de 0.59, máximo de 19.86 y una mediana de 4.

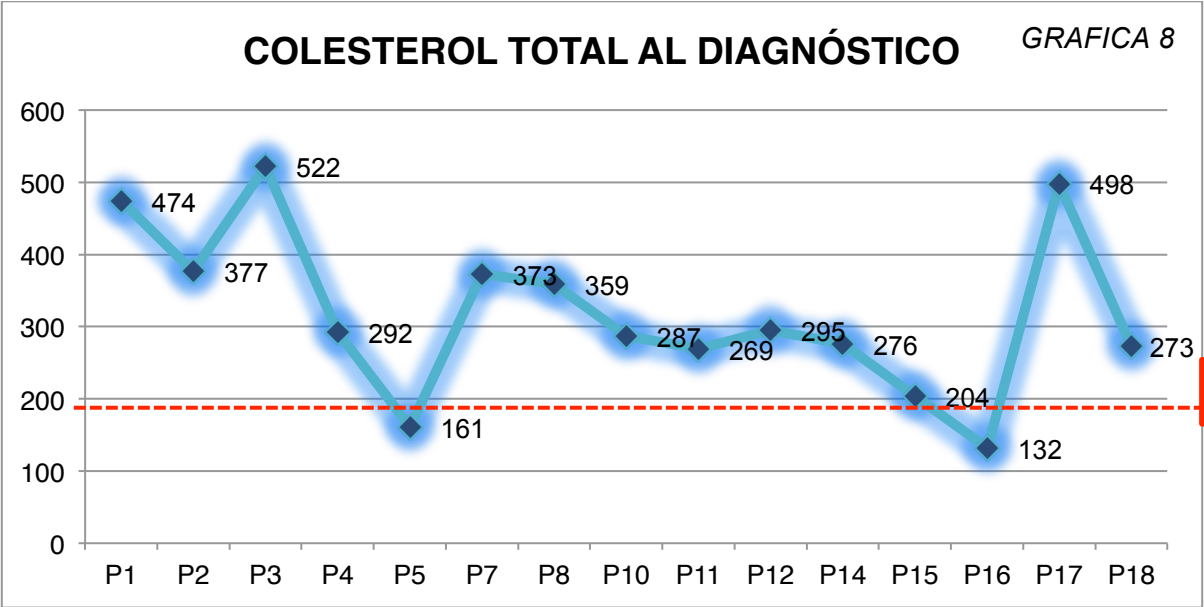


De los 15 pacientes con triglicéridos y colesterol total al diagnóstico disponible, un 66.6% (10/18) presentaron hipertrigliceridemia. Presentaron un mínimo de 132, máximo de 457 y mediana de 273.



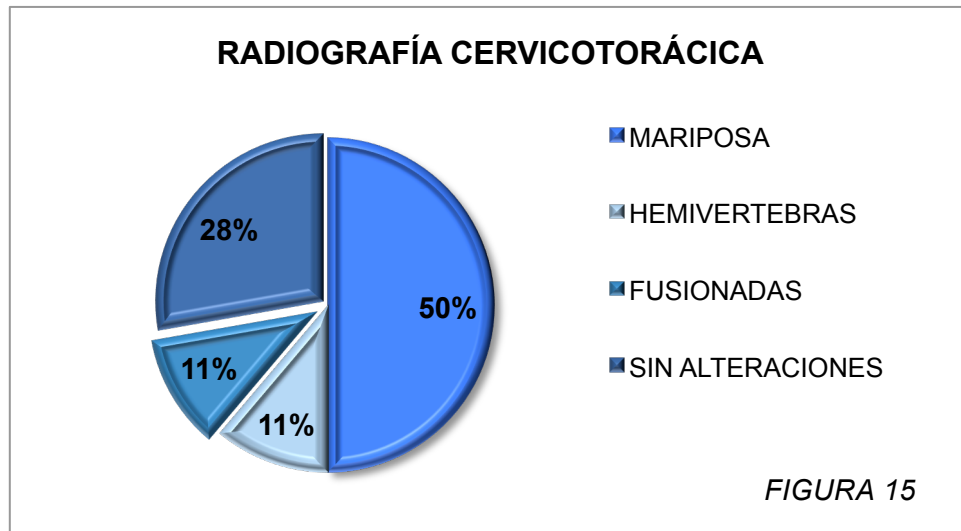
**125**

Un 86.6% (13/18) presentaron alteración en el colesterol total. Con un mínimo de 132, máximo de 522 y una mediana de 292.

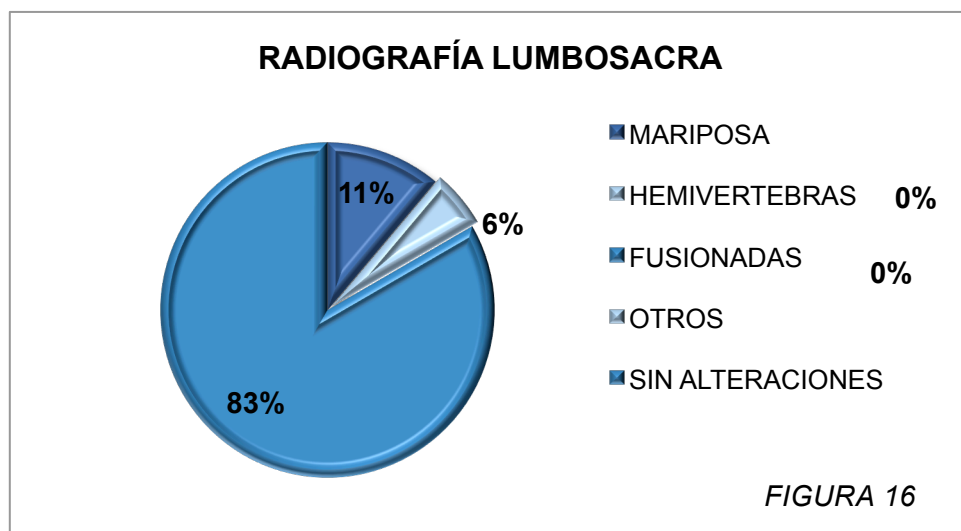


**200**

En las radiografías de columna cervicotorácica 50% presentaron vértebras en ala de mariposa, 11% hemivértebras y 5.6% vértebras fusionadas (Ver Tabla 15)



En las radiografías de columna lumbosacra 11% presentaron vértebras en alas de mariposa y 5.6% otras anomalías, en este caso un paciente con hiperlordosis. (Ver Tabla 16)

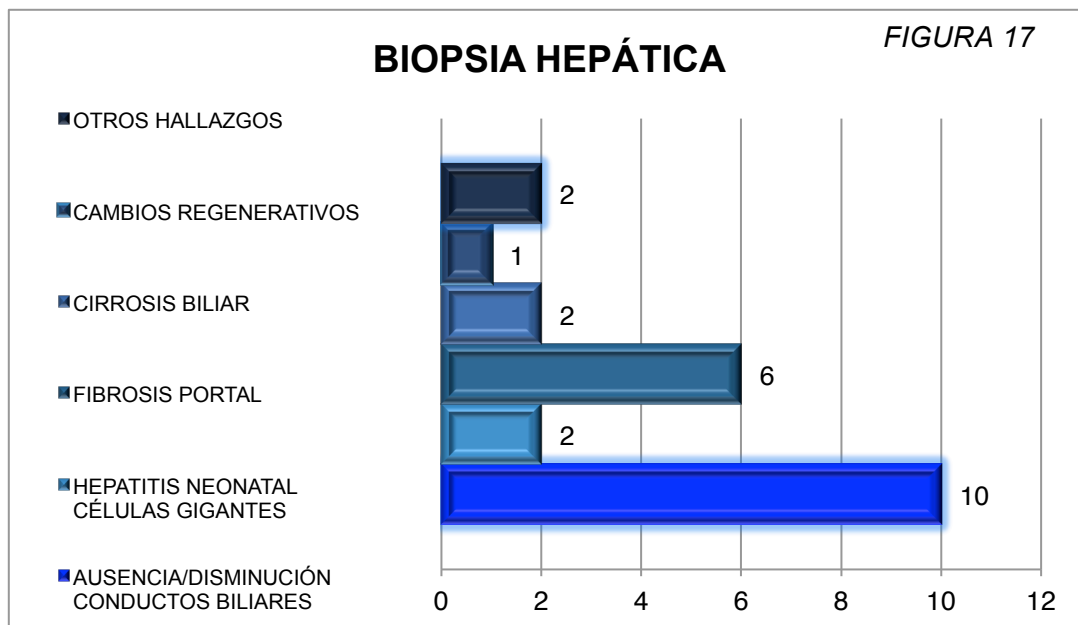




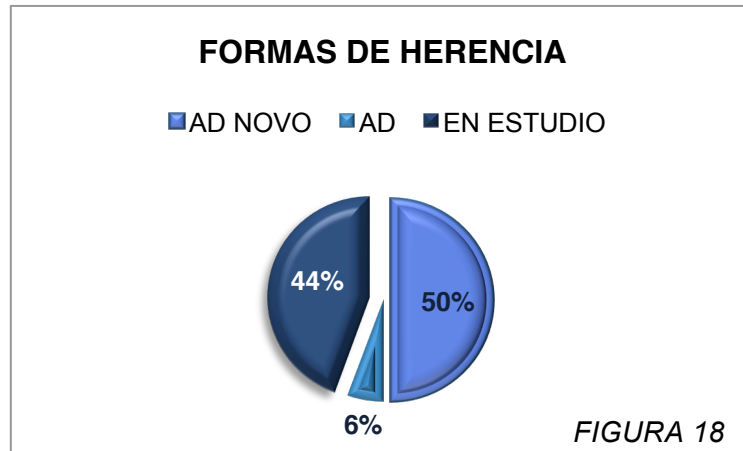
En cuanto a ultrasonidos renales se reportó de primera instancia 50% de ultrasonidos con alteraciones, que correspondían a su vez a quistes renales, hidronefrosis y reflujo vesicoureteral previamente descritos. (Ver Tabla 17)

Los resultados de biopsia hepática por patología encontramos que un 59% presentó ausencia o disminución de conductos biliares, mientras que un 33.3% presentó fibrosis portal de diferente grado, 11% inclusive cirrosis biliar, otro 11% hepatitis neonatal de células gigantes y 5.6% cambios regenerativos.

Finalmente 11% presentaron otros hallazgos, que corresponden a un paciente que se reporta con colestasis e inflamación intralobulillar y otro paciente con Hepatitis Portal Leve con proliferación ductular y fibrosis portal moderada y pericelular leve, colestasis canalicular intracitoplasmática, hemosiderosis leve y hematopoyesis extramedular. (Ver Tabla 18)



De los 18 casos el servicio de Genética determinó que 50% era una mutación de novo, 5.6% autosómico dominante y 44.4% continúa en estudio su forma de herencia. (Ver Tabla 19)



Hubieron 4 defunciones reportadas. Tres de las cuatro muertes relacionadas a complicaciones secundarias a complicaciones relacionadas con la patología de base. Uno por crisis hipóxica a los 5 meses de edad. Otro de los pacientes a los 7 años por choque hipovolémico secundario a várices esofágicas. (Ver Tabla 20)

## 14. DISCUSIÓN

El síndrome de Alagille, es una entidad rara, con pocos casos reportados en nuestro país, sin embargo, representa una de las causas de colestasis neonatal.

Se buscó de manera intencionada su incidencia, sin embargo, ésta no existe a nivel nacional. La patología es tan rara que ni siquiera cuenta con una clave de CIE-10 específica, así que normalmente se clasifica con la clave CIE-10 - Q44.7 que tipifica para otras malformaciones congénitas del hígado.

Del período correspondiente al año 1999 al año 2017 se obtuvieron 9 expedientes de consulta externa, 19 expedientes de la base de hospitalización, 38 expedientes activos y 9 defunciones, tipificados con la clave CIE-10 Q44.7, de los cuales únicamente 18 expedientes cumplieron nuestros criterios de inclusión. Se eliminó 1 caso de Alagille por haberse extraviado el expediente físico y no contar con registro electrónico.

En nuestro Instituto se observó predominio en el género masculino con 11 hombres afectados, representado un 61% de los pacientes. A diferencia del pasado estudio reportado en nuestro Instituto, ya que Ruíz Ma. et. al, refiere no haber encontrado diferencia de género. (4)

El diagnóstico de los pacientes se realizó con un mínimo al mes de vida y una edad máxima a los 36 meses de vida, con una media de 12.6 meses, una mediana de 11 meses y una desviación estándar de 9.9 meses.

Observando que la referencia y atención a nuestros pacientes es dentro del primer año de vida en su mayoría, considerándose una atención oportuna, que nos permite un manejo integral y adecuado de los pacientes, para poder detectar y tratar complicaciones de manera temprana. (19)

Se registraron las manifestaciones clínicas tomando en cuenta criterios mayores y menores.

En nuestros pacientes 100% presentaron facies característica, lo cual coincide con el estudio hecho por Ruiz MA et al, Sepúlveda-Hincapié. Cioccia-Álvarez reportan un 75 a 95%. (4)(5)(6)

En la literatura reportada por Saleh M. et al, encontramos un hallazgo interesante, ya que ellos reportan que las facies característica se encuentran presentes con una variabilidad del 20 al 97% esto dependiente de cual es la alteración genética, JAG1 + con un 97% y NOTCH2 con un 20%. (10)

Mientras que Liu Y. et al, únicamente reportó un 43.8% (16)

Sin embargo, Emerick et al con la serie más grande de 92 pacientes, reporta la presencia de facies característica en 96% de sus pacientes (14)

Nos dimos a la tarea de describir la facies característica en cuanto a su frecuencia, encontramos que la característica mayormente descrita en nuestros pacientes es la frente amplia, en segundo lugar las órbitas profundas, junto con el mentón prominente, seguido de la nariz bulbosa ó fina y por último el hipertelorismo. Cabe recalcar que en la literatura revisada se describen la facies y si estaban presentes o no, pero en ningún artículo encontramos reportada la frecuencia de las características, por lo que no tenemos con que compararlo.

Es importante mencionar que para obtener estos datos muchas veces fue necesario revisar más de una nota en el expediente, de distintos servicios, ya que no se hace la descripción detallada y necesaria al diagnóstico. En la mayoría de las notas, únicamente refieren “facies característica”, la descripción completa es importante para realizar un ejercicio académico completo y una mejor caracterización para obtener datos estadísticos.

Una manifestación clave para la referencia temprana de los pacientes más que la facies, fue la ictericia neonatal prolongada, la cual estuvo presente en un 89% de los pacientes, a diferencia de Ruíz Ma et al. quien reporta la presencia de ictericia en el 75% de sus pacientes. (4)

El 11% restante de nuestros pacientes sospechamos que los padres o médicos de primer contacto no notaron la ictericia o no dieron la importancia debida a la misma, ya que todos nuestros pacientes presentaban hiperbilirrubinemia importante al diagnóstico, la cual les condicionaría ictericia.

Las alteraciones vertebrales estuvieron presentes en más de la mitad de nuestros pacientes, siendo la más frecuente y característica las vértebras en alas de mariposa y la menos frecuente las vértebras fusionadas, presente únicamente en un paciente. Se describe en la literatura hasta un 80% de alas de mariposa según Ciocca M., 87% Sepúlveda-Hincapié et al, de 33% a 87% según Jiménez-Jiménez et al. (1) (5) (10)

En cuanto a las alteraciones oftalmológicas, el embriotoxón posterior es distintivo, más no patognomónico del Síndrome de Alagille, presente en el 56% de nuestros pacientes, muy parecido a la literatura revisada, Spúlveda-Hincapié reporta este criterio en 43% de sus pacientes (5) Mientras que Emerick et al. reportó que 78% de sus pacientes tenían presente este criterio. (14) En la literatura se describen otras anomalías ya mencionadas, llama la atención que solo uno de nuestros pacientes presentó alteración del segmento anterior en conjunto con embriotoxón posterior. (3)(6)(14)

Las cardiopatías congénitas estuvieron presentes en el 72.2% de nuestros pacientes, siendo las malformaciones con más variabilidad y coexistencia entre las mismas, encontramos pacientes con estenosis de ramas pulmonares, estenosis arterial pulmonar, hipoplasia del tronco arterial pulmonar, comunicación interventricular, atresia pulmonar, estenosis subvalvular aórtica y coartación aórtica. En nuestra población las cardiopatías más frecuentes fueron la persistencia de conducto arterioso y comunicación interauricular con 28%. Sin embargo, en la literatura encontramos que la patología más frecuente es el involucro del tracto de salida de la pulmonar siendo la estenosis pulmonar periférica la más frecuente en dos tercios de los pacientes, referido por

Turnpenny-Ellard, lo cual no concuerda con nuestro estudio, ya que a pesar de estar presentes, no fueron las más comunes, por otra parte cabe recalcar que la cardiopatía congénita compleja más frecuente reportada por este autor fue la tetralogía de Fallot, sin embargo, ninguno de nuestros 18 pacientes lo presentó. (3) Fattouh A. et al, con una serie de 16 pacientes, reportó que el 93.75% presentaba una cardiopatía congénita, siendo la más frecuente la estenosis pulmonar con un 62.5%, nuevamente distinto a lo que nosotros encontramos. (20)

Los criterios menores presentaron importante variabilidad con respecto a la literatura. Las alteraciones endocrinológicas fueron poco reportadas, talla baja en un 39%, hipogonadismo en un 5.6%, xantomas en un 16.7%, lo cual correlaciona con los hallazgos en el colesterol mayor o igual a 500mg/dl, cifra mencionada por Ruiz Ma et Al. para la aparición de los mismos, presentando una frecuencia menor que la serie de 14 casos reportada por Sepúlveda Hincapié et al. (3)(4)(5)(10)

Las alteraciones neurológicas fueron encabezadas por el retraso global del neurodesarrollo en un 22%, muy parecido al porcentaje reportado por Hartley et al con un 16%, sin embargo, muy diferente a Emerick et al. que reporta únicamente un 2% (8)(14) Uno solo de nuestros pacientes con epilepsia y otros no reportados en la literatura, los cuales sería importante comenzar a descartar en nuestros casos nuevos, como son el síndrome hipotónico, la displasia septo-óptica y la atrofia corticosubcortical. Es importante destacar que en la literatura se reportan accidentes cerebrovasculares y malformaciones arteriovenosas cerebrales hasta en un 15%, siendo la causa de fallecimiento en 34% de los pacientes, sin embargo, este hallazgo no fue reportado en ninguno de nuestros pacientes, ni buscado de manera intencionada.(3)(14)(21)

En cuanto a las alteraciones renales tenemos un hallazgo interesante que es la frecuencia de acidosis tubular renal en un 61% de los pacientes, compatible

con los hallazgos de Emerick et al, él encontró que 40% de sus pacientes presentaban alteración renal y de estos 35% a expensas de acidosis tubular renal, siendo la anomalía más frecuente. (14) En otras bibliografías encontramos que los quistes renales son la afección renal con mayor asociación, mientras que en nuestra serie únicamente estuvo presente en un 16.7%. (1) En la bibliografía encontramos que según Jiménez-Jiménez et al de un 23 a 74% presentan malformaciones renales y en algunos casos acidosis tubular renal, sin embargo, Turnpenny-Ellard refieren que hasta un 74% tienen alteración en la funcional renal compatible con acidosis tubular renal, mientras que Chitayat D. et al reporta un 39%. (6)(8)

En las alteraciones gastrointestinales se encontró un 15.8% con alergia a la proteína de la leche de vaca y gastropatía nodular en 1 paciente, los cuales no encontramos reportados en la literatura.

Tenemos un paciente con atresia intestinal, encontrando que de los 92 pacientes de Emerick et al., un solo paciente presentó atresia ileal y otro paciente con malrotación intestinal asintomática. (14)

En nuestra serie dos de nuestros pacientes con várices esofágicas las cuales son complicaciones esperadas en los pacientes con síndrome de Alagille. (14)

En las alteraciones óseas encontramos además de la malformaciones vertebrales previamente mencionadas, 11% con presencia de clinodactilia, y otro 11% con pie equinovaro, las menos comunes fueron displasia de cadera, artritis séptica y Legg Calvé Perthes, un caso respectivamente, sin embargo, creemos que estas asociaciones no son significativas ya que no lo encontramos reportado en la literatura y más bien puede tratarse de casos aislados. Turnpenny y Ellard mencionan casos reportados de craniosinostosis y acortamiento de las falanges distales de todos los dedos, sin embargo, no se encuentra ninguna de las previamente mencionadas. (6)

Otras asociaciones encontradas fueron en un 11% criptorquidia e infecciones

pulmonares y en un 5.6% hernia inguinal y reflujo vesicoureteral, nuevamente no encontrados en la literatura, por lo que creemos no tiene asociación con el padecimiento de base.

En cuanto a los estudios de gabinete, podemos encontrar una relación de la hiperbilirrubinemia encontrada en el 88.2% de nuestros pacientes, correlacionado con la ictericia neonatal prolongada reportada en el 89% de nuestros pacientes. La bilirrubina directa se encontró elevada en el 88% de los pacientes, similar a lo encontrado por Ruiz Ma et al, con un 75% de sus pacientes. (4)(8)

La elevación de alanino amino transferasa, aspartato aminotransferasa y gamma glutamil transpeptidasa se encontró elevada en un 100% en nuestros pacientes, coincidiendo con la bibliografía. Hartley et al. hace énfasis en el aumento de transaminasas hasta 10 veces su valor normal, lo cual nosotros también observamos. (4)(8)

Nuestros pacientes en un 66.6% presentaron hipertrigliceridemia y un 86.6% hipercolesterolemia, mientras que los pacientes de Ruiz Ma et al. presentaron 83% y 100% respectivamente. (4)(8)

Llama la atención que únicamente un 50% presentaron en la radiografía de columna cervicotorácica alas en mariposa, ya que la bibliografía internacional reporta hasta un 80% de alteración, mientras que el pasado estudio realizado en nuestro Instituto es mucho más parecido a nuestros resultados, reportando un 41.7%. Mientras que en las radiografías de columna lumbosacra únicamente un 11% presentó vértebras en alas de mariposa, denotando que las alteraciones vertebrales son mucho más frecuentes en la columna torácica, acorde con la literatura. (3)(4)(11)

En cuanto a los resultados de patología encontramos que 59% presentaron ausencia ó disminución de conductos biliares, a diferencia de Ruiz MA et al.



donde encontraron un 100% de escasez de conductos biliares, lo cual es similar a Emerick et al. quien reporta un 85%.(4)(14)

Sin embargo, Liu Y.et reporta un 50% de pacientes con escasez de conductos biliares.(6) El 33.3% presentó fibrosis portal de diferente grado, un 11% cirrosis biliares, otro 11% hepatitis neonatal de células gigantes y 5.6 cambios regenerativos, no reportado en la literatura.

## 15. CONCLUSIONES

La ictericia neonatal prolongada fue el motivo por el cual la mayoría de nuestros pacientes fueron referidos y diagnosticados durante los primeros 12 meses de vida, por lo que, el hacer énfasis en los pediatras de primer contacto de considerar la enfermedad de Alagille en aquellos pacientes con hiperbilirrubinemia por más de dos semanas, asociado a facies característica, así como una elevación de las enzimas hepáticas y un perfil lipídico alterado, nos podrá orientar a integrar este diagnóstico, que por su presentación tan variable ha llevado a que los autores modernos no consideren la escasez de conductos biliares necesaria en la primera o segunda biopsia hepática para hacer el diagnóstico.

La identificación de la mutación genética es algo que nos orienta también a el fenotipo que presenta el paciente, por lo que, sería muy interesante en un futuro poder contar con los recursos en nuestro Instituto para poder identificar cuales son las mutaciones más frecuentes en nuestra población.

## 16. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Jiménez Jiménez, J., Castellanos Reyes, K. and Huerta Albarrán, R. (2007). Un caso del síndrome de Alagille. *Revista Mexicana de Pediatría*, 74(4), pp.152-157
- 2) Mata Zubillaga, D. and Iglesias Blázquez, C. (2008). Síndrome de Alagille y trasplante hepático. *BOL Pediatr*, 48(205), pp.276-278
- 3) Turnpenny, P. and Ellard, S. (2011). Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *European Journal of Human Genetics*, 20(3), pp.251-257
- 4) Ruiz- Ma, Michel F., Cervantes R., Zarate F., Mata N., Montijo E., García M., Ramírez JA.(2007) Síndrome de Alagille: informe de 12 casos en el Instituto Nacional de Pediatría, Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría. Vol. XXI Num 81, pp. 13-17
- 5) Sepúlveda Hincapie, M. and Gutiérrez Mendoza, F. (2012). Síndrome de Alagille, Experiencia clínica de catorce casos en medellín, colombia. *Revista Gastrohnp*, 14(2), pp.49-54.
- 6) Chitayat, D., Kamath, B. and Saleh, M. (2016). Alagille syndrome: clinical perspectives. *The Application of Clinical Genetics*, Volume 9, pp.75-82.
- 7) Betancourt Guerra, Y., Espino Delgado, R. and Reyes Mejías, Y. (2013). Síndrome de Alagille. *Revista Cubana de Pediatría*, 85(1), pp.130-136.
- 8) Hartley, J., Gissen, P. and Kelly, D. (2013). Alagille Syndrome and Other Hereditary Causes of Cholestasis. *Clinics in Liver Disease*, 17(2), pp.279-300
- 9) Frauca Remacha, E. and Muñoz Bartolo, G. (n.d.). Colestasis en el lactante. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP, pp.177-187.
- 10) Ciocca, M. (2012). Síndrome de Alagille. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 110(6), pp.509-515.
- 11) Jian-she, W., Xiao-Hong, W. and Qi-Rong, Z. (2008). Clinical and pathological

characteristics of Alagille syndrome in Chinese Children. *World J Pediatr*, 4(4), pp. 283-288.

12) Kamath, B., Loomes, K., Oakey, R., Emerick, K. and Conversano, T. (2002). Facial Features in Alagille Syndrome: Specific or Cholestasis Facies?. *American Journal of Medical Genetics*, 112, pp.163-170.

13) Monné Gelonch R., JM Carretero, Síndrome De Alagille asociado a pseudohermafroditismo masculino. (2004). *AN Pediatr (Barc)*, 60(5), pp.479-87.

14) Emerick, K., Rand, E. and Goldmuntz, E. (1999). Features of Alagille Syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology*, 29(3), pp.822-829.

15) Lidia María, L. and Samudio, G. (2013). Síndrome de Alagille. Presentación de un caso. *Pediatr. Asunción*, 41(1), pp.51-56.

16) Liu Y, Wang H, Dong C, Feng JX (2018) Clinical Features and Genetic Analysis of Pediatric Patients with Alagille Syndrome Presenting Initially with Liver Function Abnormalities. *C*

17) R. Vázquez-Frías, Worona-Dibner, Cabrera-Muñoz (2009) Síndrome de Alagille: una causa de colestasis intrahepática persistente, *Boletín Medico Hospital Infantil de México* pp. 178-188

18) Fattouh AM, Mogahed EA, Abdel Hamid N, et al. *Arch Dis Child* 2016;101:803–807

19) Di Pinto D, Adragna M. Renal abnormalities in children with Alagille syndrome. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(2):149-153.

20) Jesina, D. (2017). Alagille Syndrome: An Overview. *Neonatal Network*, 36(6), 343–347. doi:10.1891/0730-0832.36.6.343

21) Kamath BM, Spinner NB, Emerick KM et al: Vascular anomalies in Alagille syndrome: a significant cause of morbidity and mortality. *Circulation* 2004; 109: 1354–1358.

## 17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<b>ACTIVIDADES</b>	<b>ABRIL 2017</b>	<b>MAYO 2017</b>	<b>JUNIO 2017</b>	<b>JULIO 2017</b>	<b>AGOSTO 2017</b>	<b>SEPTIE MBRE 2017</b>	<b>OCTUBRE 2017</b>
<b>Búsqueda bibliográfica</b>	<b>X</b>						
<b>Marco teórico - Antecedentes</b>		<b>X</b>	<b>X</b>				
<b>Marco teórico - Planteamiento del Problema</b>				<b>X</b>			
<b>Marco Teórico - Justificación y Objetivos</b>				<b>X</b>			
<b>Material y métodos Análisis estadístico</b>					<b>X</b>	<b>X</b>	<b>X</b>
<b>Entrega de protocolo</b>							
<b>Procesamiento de la información</b>							
<b>Análisis de la información</b>							
<b>Presentación de la tesis</b>							

## 18. ANEXOS

**TABLA 1**

SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
MASCULINO	11	61.1
FEMENINO	7	38.9%

EDAD	
MEDIA	12.66
MEDIANA	11.00
DES. ESTANDAR	9.94

**TABLA 2**

FACIES	FRECUENCIA PRESENTE	PORCENTAJE PRESENTE (%)	FRECUENCIA AUSENTE	PORCENTAJE AUSENTE (%)
HIPERTELORISMO	9	50	9	50
FRENTE AMPLIA	16	88.9	2	11.1
MENTÓN PROMINENTE	13	72.2	5	27.8
ÓRBITA PROFUNDA	13	72.2	5	27.8
NARIZ BULOSA	12	66.7	6	33.3

**TABLA 3**

ICTERICIA	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
PRESENTE	16	88.9
AUSENTE	2	11.1

**TABLA 4**

VÉRTEBRAS	FRECUENCIA PRESENTE	PORCENTAJE PRESENTE (%)	FRECUENCIA AUSENTE	PORCENTAJE AUSENTE (%)
MARIPOSA	9	50	9	50
HEMIVÉRTEBRAS	2	11.1	16	88.9
FUSIONADAS	1	5.6	17	94.4

**TABLA 5**

ALTERACIÓN OFTALMOLÓGICA	FRECUENCIA PRESENTE	PORCENTAJE PRESENTE (%)	FRECUENCIA AUSENTE	PORCENTAJE AUSENTE (%)
EMBRIOTOXÓN POSTERIOR	10	55.6	8	44.4
SEGMENTO ANTERIOR	1	5.6	17	94.4
RETINOPATÍA PIGMENTARIA	0	0	18	100

**TABLA 6**

<b>CARDIOPATÍA CONGÉNITA</b>	<b>FRECUENCIA PRESENTE</b>	<b>PORCENTAJE PRESENTE (%)</b>	<b>FRECUENCIA AUSENTE</b>	<b>PORCENTAJE AUSENTE (%)</b>
<b>ESTENOSIS RAMAS PULMONARES</b>	4	22.2	14	77.8
<b>ESTENOSIS ARTERIAL PULMONAR</b>	3	16.7	15	78.9
<b>HIPOPLASIA TRONCO ARTERIAL PULMONAR</b>	1	5.6	17	94.4
<b>TETRALOGÍA DE FALLOT</b>	0	0	18	100
<b>PERSISTENCIA DE CONDUCTO ARTERIOSO</b>	5	27.8	13	72.2
<b>COMUNICACIÓN INTERAURICULAR</b>	5	27.8	13	72.2
<b>COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR</b>	1	5.6	17	94.4
<b>ATRESIA PULMONAR</b>	1	5.6	17	94.4
<b>COARTACIÓN AÓRTICA</b>	1	5.6	17	89.5
<b>ESTENOSIS SUBVALVULAR AORTICA</b>	2	11.1	16	88.9

**TABLA 7**

<b>ALTERACIÓN ENDOCRINOLÓGICA</b>	<b>FRECUENCIA PRESENTE</b>	<b>PORCENTAJE PRESENTE (%)</b>	<b>FRECUENCIA AUSENTE</b>	<b>PORCENTAJE AUSENTE (%)</b>
<b>HIPOTIROIDISMO</b>	0	0	18	100
<b>TALLA BAJA</b>	7	39	11	61
<b>HIPOGONADISMO</b>	1	5.6	17	94.4
<b>PUBERTAD RETRASADA</b>	0	0	18	100
<b>INSUFICIENCIA PANCREÁTICA</b>	0	0	18	100
<b>XANTOMAS</b>	3	16.7	15	83.3
<b>OTROS</b>	1	5.6	17	94.4

**TABLA 8**

<b>ALTERACIÓN NEUROLÓGICA</b>	<b>FRECUENCIA PRESENTE</b>	<b>PORCENTAJE PRESENTE (%)</b>	<b>FRECUENCIA AUSENTE</b>	<b>PORCENTAJE AUSENTE (%)</b>
<b>NUEROPATÍA PERIFÉRICA</b>	0	0	18	100
<b>RETRASO GLOBAL NEURODESARROLLO</b>	4	22	14	78
<b>EPILEPSIA</b>	1	5.6	17	94.4
<b>OTROS</b>	3	16.7	15	83.3

**TABLA 9**

<b>ALTERACIÓN RENAL</b>	<b>FRECUENCIA PRESENTE</b>	<b>PORCENTAJE PRESENTE (%)</b>	<b>FRECUENCIA AUSENTE</b>	<b>PORCENTAJE AUSENTE (%)</b>
<b>NEFROLITIASIS</b>	0	0	18	100
<b>HIPOPLASIA RENAL</b>	0	0	18	100
<b>QUISTES RENALES</b>	3	16.7	15	83.3
<b>RIÑÓN ÚNICO</b>	0	0	18	100
<b>RIÑÓN ECTÓPICO</b>	0	0	18	100
<b>INSUFICIENCIA RENAL</b>	0	0	18	100
<b>ACIDOSIS TUBULAR RENAL</b>	11	61	7	39

**TABLA 10**

<b>ALTERACIÓN SISTEMA DIGESTIVO</b>	<b>FRECUENCIA PRESENTE</b>	<b>PORCENTAJE PRESENTE (%)</b>	<b>FRECUENCIA AUSENTE</b>	<b>PORCENTAJE AUSENTE (%)</b>
<b>ALERGIA A LA PROTEÍNA DE LA LECHE DE VACA</b>	3	15.8	15	83.3
<b>ATRESIA INTESTINAL</b>	2	11	16	89
<b>VÁRICES ESOFÁGICAS</b>	2	11	16	89
<b>GASTROPATIA NODULAR</b>	1	5.6	17	94.4



**TABLA 11**

<b>ALTERACIÓN ÓSEA</b>	<b>FRECUENCIA PRESENTE</b>	<b>PORCENTAJE PRESENTE (%)</b>	<b>FRECUENCIA AUSENTE</b>	<b>PORCENTAJE AUSENTE (%)</b>
<b>CLINODACTILIA</b>	2	11	16	89
<b>DISPLASIA DEL DESARROLLO DE CADERA</b>	1	5.6	17	94.4
<b>PIE EQUINOVARO</b>	2	11	16	89
<b>ARTRITIS SÉPTICA</b>	1	5.6	17	94.4
<b>LEGG CALVÉ PERTHES</b>	1	5.6	17	94.4

**TABLA 12**

<b>MISCELÁNEAS</b>	<b>FRECUENCIA PRESENTE</b>	<b>PORCENTAJE PRESENTE (%)</b>	<b>FRECUENCIA AUSENTE</b>	<b>PORCENTAJE AUSENTE (%)</b>
<b>INFECCIONES PULMONARES RECURRENTE</b>	2	11	16	89
<b>VASCULITIS</b>	0	0	18	100
<b>CRIPOTORQUIDIA</b>	2	11	16	89
<b>HERNIA INGUINAL</b>	1	5.6	17	94.4
<b>REFLUJO VESICOURTERAL</b>	1	5.6	17	94.4

**TABLA 13. Valores normales**

<b>PRUEBA</b>	<b>EDAD</b>	<b>VALORES NORMALES</b>
<b>ALT</b>	0 A 12 MESES	13 - 45
	1 A 3 AÑOS	15 - 45
	4 A 6 AÑOS	10 - 25
<b>AST</b>	0 A 10 DÍAS	47 - 150
	10 DÍAS A 24 MESES	9 - 80
	>24 MESES NIÑAS	13 - 35
	>24 MESES NIÑOS	15 - 40
<b>GGT</b>	0 A 1 MES	13 - 147
	1 A 2 MESES	12 - 123
	2 A 4 MESES	8 - 90
	4 MESES A 10 AÑOS	15 - 32
<b>BT</b>	LACTANTE	<1.2
<b>BD</b>	NEONATO	<0.6
	LACTANTE	<0.2
<b>TRIGLICÉRIDOS</b>	31 A 90 DÍAS	40 - 175
	91 A 180 DÍAS	45 - 291

	181 – 365 DÍAS	45 – 501
	1 A 3 AÑOS	27 - 125
	4 A 6 AÑOS	32 – 116
<b>COLESTEROL</b>	DESEABLE	<170
	BORDERLINE	170 – 199
	ALTO	>200

**TABLA 14.** Resultados de laboratorio

LAB	FRECUENCIA ALTERADO	PORCENTAJE PRESENTE (%)	MEDIA	MEDIANA	MODA	MINIMO	MAXIMO
<b>ALT</b>	18	100	217.9	188	152	45	587
<b>AST</b>	18	100	272.2	253	212	112	594
<b>GGT</b>	18	100					
<b>BT (17)</b>	15	88.2		10.8		1.3	23.05
<b>BD</b>	18	100		5.6		0.7	9.3
<b>BI</b>	18	100		4		0.59	19.86
<b>TGL (15)</b>	10	66.6					
<b>CT (15)</b>	13	86.6					

**TABLA 15**

HALLAZGO RADIOGRÁFICO CERVICOTORÁCICA	FRECUENCIA PRESENTE	PORCENTAJE PRESENTE (%)	FRECUENCIA AUSENTE	PORCENTAJE AUSENTE (%)
<b>MARIPOSA</b>	9	50	9	50
<b>HEMIVERTEBRAS</b>	2	11	16	88.9
<b>FUSIONADAS</b>	1	5.6	17	94.4
<b>OTROS</b>	0	0	18	100

**TABLA 16**

HALLAZGO RADIOGRÁFICO LUMBOSACRA	FRECUENCIA PRESENTE	PORCENTAJE PRESENTE (%)	FRECUENCIA AUSENTE	PORCENTAJE AUSENTE (%)
<b>MARIPOSA</b>	2	11	16	89
<b>HEMIVERTEBRAS</b>	0	0	18	100
<b>FUSIONADAS</b>	0	0	18	100
<b>OTROS</b>	1	5.6	17	94.4

**TABLA 17**

ALTERACIONES EN USG RENAL	FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
<b>PRESENTE</b>	9	50
<b>AUSENTE</b>	9	50

**TABLA 18**

<b>RESULTADOS BIOPSIA HEPÁTICA</b>	<b>FRECUENCIA PRESENTE</b>	<b>PORCENTAJE PRESENTE (%)</b>	<b>FRECUENCIA AUSENTE</b>	<b>PORCENTAJE AUSENTE (%)</b>
<b>AUSENCIA/DISMINUCIÓN CONDUCTOS BILIARES</b>	10	59	7	41
<b>HEPATITIS NEONATAL CÉLULAS GIGANTES</b>	2	11	16	89
<b>FIBROSIS PORTAL</b>	6	33.3	12	66.7
<b>CIRROSIS BILIAR</b>	2	11	16	89
<b>CAMBIOS REGENERATIVOS</b>	1	5.6	17	94.4
<b>OTROS HALLAZGOS</b>	2	11	16	89

**TABLA 19**

<b>TIPO DE HERENCIA</b>	<b>FRECUENCIA PRESENTE</b>	<b>PORCENTAJE PRESENTE (%)</b>	<b>FRECUENCIA AUSENTE</b>	<b>PORCENTAJE AUSENTE (%)</b>
<b>AD DE NOVO</b>	9	50	9	50
<b>AUTOSOMICO DOMINANTE</b>	1	5.6	17	94.4
<b>EN ESTUDIO</b>	8	44.4	10	55.6

**TABLA 20**

<b>DEFUNCIONES</b>	<b>FRECUENCIA PRESENTE</b>	<b>PORCENTAJE PRESENTE (%)</b>	<b>FRECUENCIA AUSENTE</b>	<b>PORCENTAJE AUSENTE (%)</b>
<b>DEFUNCIONES</b>	4	22	14	78