

# SÍNDROME DE ALAGILLE

DEIGOBER GALVIS ARIAS, M.D.<sup>1</sup>, JUAN PABLO RESTREPO, M.D.<sup>2</sup>

## RESUMEN

Los conductos biliares son tubos que llevan la bilis desde las células del hígado a la vesícula biliar para el almacenamiento y al intestino delgado para su uso en la digestión. La bilis es producida por el hígado que transporta las toxinas y productos de desecho fuera del cuerpo y ayuda en la absorción de las vitaminas liposolubles A, D, E y K. La disminución o ausencia de flujo biliar provoca su acumulación en el hígado, llevando a una condición llamada colestasis, que lleva a un daño y enfermedad hepática manifestada inicialmente con ictericia. La ictericia neonatal es una entidad común y transitoria en la mayoría de los niños normales. La hiperbilirubinemia directa es un hallazgo siempre importante y es debida a varias enfermedades, de las cuales la atresia biliar extrahepática es la principal causa de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, los recientes avances en la comprensión de la causa y la patogénesis de la colestasis han mostrado la importancia de los factores genéticos en este proceso. El síndrome de Alagille es una patología de origen genético que se caracteriza principalmente por una colestasis crónica, pero con una expresión multisistémica que lleva a un compromiso a nivel cardíaco, oftalmológico, renal y en el tejido esquelético con un rasgo facial típico. En el año 1969, Daniel Alagille describió una nueva y distinta forma de síndrome colestásico en la infancia con escasez de los ductos biliares extrahepáticos, describió todo el cuadro de forma sindromática mostrando la alteración ductal hepática, las alteraciones en varios sistemas y el fenotipo característico. Esta revisión es una actualización sobre una patología que es importante en la aproximación de los pacientes con enfermedad colestásica.

*Palabras claves: Síndrome de Alagille, Definición, Diagnóstico, Manejo*

<sup>1</sup>Estudiante de postgrado en pediatría. Universidad del Valle. Cali, Colombia

<sup>2</sup>Pediatra. Profesor. Universidad del Valle. Hospital Universitario del Valle. Cali, Colombia

Recibido para publicación: diciembre 16, 2014

Aceptado para publicación: febrero 7, 2015

## SUMMARY

Bile ducts are tubes that carry bile from the liver cells to the gallbladder and small for the storage intestine and his use in digestion. Bile is produced by the liver that carries toxins and waste products from the body and helps in the absorption of fat-soluble vitamins A, D, E and K. The decrease or absence of bile flow causes accumulation in the liver, leading to a condition called cholestasis, which leads to damage and liver disease manifested initially with jaundice. Neonatal jaundice is common and transient in most normal children. The direct hiperbilirubinemia is always important finding and is due to several diseases, of which the extrahepatic biliary atresia is the leading cause of morbidity and mortality, however, recent advances in understanding the cause and pathogenesis of cholestasis have shown the importance of genetic factors in this process. The Alagille syndrome is a pathology of genetic origin that is mainly characterized by a chronic cholestasis, but with a multisystem expression that leads to a commitment in cardiac, ophthalmic, renal and skeletal tissue with a typical facial feature. In 1969, Daniel Alagille described a new way of cholestatic syndrome in childhood, with shortage of extrahepatic bile ducts, he described it all syndromatic shape box showing hepatic ductal alterations, alterations in several systems and the characteristic phenotype. This review is an update from a pathology that is still important in the approach of patients with cholestatic disease.

*Key words: Alagille syndrome, Definition, Diagnosis, Management*

## INTRODUCCIÓN

Los conductos biliares son tubos que llevan la bilis desde las células del hígado a la vesícula biliar para el almacenamiento y al intestino delgado para su uso en la digestión. La bilis es producida por el hígado que transporta las toxinas y productos de desecho fuera del cuerpo y ayuda en la absorción de las vitaminas

liposolubles A, D, E y K. La disminución o ausencia de flujo biliar provoca su acumulación en el hígado, llevando a una condición llamada colestasis, que lleva a un daño y enfermedad hepática manifestada inicialmente con ictericia<sup>1</sup>.

La ictericia neonatal es una entidad común y transitoria en la mayoría de los niños normales. La hiperbilirubinemia directa es un hallazgo siempre importante y es debida a varias enfermedades, de las cuales la atresia biliar extrahepática es la principal causa de morbilidad y mortalidad, sin embargo, los recientes avances en la comprensión de la causa y la patogénesis de la colestasis han mostrado la importancia de los factores genéticos en este proceso<sup>2</sup>.

El síndrome de Alagille es una patología de origen genético que se caracteriza principalmente por una colestasis crónica, pero con una expresión multisistémica que lleva a un compromiso a nivel cardíaco, oftalmológico, renal y en el tejido esquelético con un rasgo facial típico<sup>3</sup>.

En el año 1969, Daniel Alagille describió una nueva y distinta forma de síndrome colestásico en la infancia con escasez de los ductos biliares extrahepáticos<sup>4</sup>, posteriormente por Watson y Miller en 1973<sup>5</sup> y nuevamente en 1975 el Dr. Alagille describió todo el cuadro de forma sindrómica mostrando la alteración ductal hepática, las alteraciones en varios sistemas y el fenotipo característico<sup>6,7</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del síndrome de Alagille ha sido reportada como 1/70000 nacidos vivos<sup>8</sup>. Aunque con el advenimiento del diagnóstico molecular se considera que su frecuencia es de aproximadamente 1/30000<sup>1</sup>. El diagnóstico suele hacerse antes de los 6 meses, y de ellos, el 70% tienen colestasis<sup>9</sup>.

El 15% de las muertes se relaciona directamente con la gravedad de la cardiopatía, puede evolucionar a cirrosis en un 12 a 14% siendo esta la principal causa de morbilidad y trasplante hepático en estos niños<sup>10</sup>.

## PATOGENÍA

El síndrome de Alagille es un desorden autosómico dominante, altamente variable. La mayoría de los casos

(aproximadamente el 97%) son ocasionados por haploinsuficiencia del gen JAGGED1 (JAG1) sobre el brazo corto del cromosoma 20, debido predominantemente a mutaciones o deleciones del locus. En más de la mitad de los casos se trata de mutaciones de novo, inexistentes en los genes de los padres. Un pequeño porcentaje (<1%) es causado por mutaciones en el gen NOTCH2, asociándose a malformaciones renales<sup>11</sup>.

Las mutaciones tanto en el gen jagged-1 (*JAG1*) o notch-2 (*NOTCH2*) han sido reportados en pacientes con síndrome de Alagille. El síndrome ha sido mapeado en 20p12-jagged-1locus, *JAG1*, el cual codifica un ligando importante en la cascada de señales del desarrollo fetal. La señalización notch ha sido encontrada en la formación de la arquitectura biliar intrahepática en modelos animales<sup>12-14</sup>.

En un 95% de los pacientes con un convincente diagnóstico clínico de Síndrome de Alagille se detectan mutaciones en el *JAG1*- deleciones del gen 20p12. Hasta la actualidad se han identificado más de 400 mutaciones del *JAG1*, y aproximadamente el 60% son *de novo*. La semejanza fenotípica entre deleción y mutación sugiere que el mecanismo mutacional corresponde a haploinsuficiencia. Una pequeña proporción de pacientes con el criterio clásico de diagnóstico, no presenta ni mutaciones ni deleciones del *JAG1* o *NOTCH2*, lo cual demuestra la probable heterogeneidad genética<sup>11</sup>. Una mutación puede no ser detectada en un gran porcentaje de pacientes con los métodos actuales o puede estar en un gen diferente al *JAG1*. Se han reportado formas autosómicas recesivas de síndrome de Alagille no ligadas al *JAG1*<sup>15</sup>.

Hay varios mecanismos que pueden causar escasez de la vía biliar intrahepática. Un mecanismo puede ser el escaso desarrollo de las ramas arteriales intrahepáticas cuya expansión parece ser dependiente de la señalización JAG1: El Jagged1 a nivel del mesénquima en la vena porta regula el desarrollo de la vía biliar intrahepática y controla la formación de la segunda capa en la placa ductal, permitiendo que las células epiteliales biliares se remodelen y finalmente tengan un lumen adecuado ductal<sup>16,17</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

**Enfermedad hepática.** El compromiso hepático se caracteriza por colestasis crónica en alrededor del 95%

de los casos, mayoritariamente durante el período neonatal. Esta colestasis se manifiesta con ictericia, coluria, acolia y prurito<sup>18</sup>. La colestasis crónica ocurre en el 95% de los casos y más comunmente en los tres primeros meses del periodo posnatal<sup>7</sup>.

Existe hepatoesplenomegalia, hiperbilirrubinemia conjugada, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, ácidos biliares y enzimas hepáticas aumentadas. La hipercolesterolemia suele ser notablemente elevada, sin embargo, como el nivel sanguíneo de colesterol se asocia con la lipoproteína-X, resiste la oxidación y protege al paciente de la aterosclerosis<sup>11,19</sup>.

Suelen presentar retraso del crecimiento, prurito y xantomas. El prurito se halla entre los más graves debidos a afecciones hepáticas, suele ser invalidante y se presenta a partir del segundo semestre de vida. Los xantomas suelen observarse con una concentración de colesterol superior a 500 mg/dl y se localizan sobre la superficie extensora de los dedos, pliegues palmares, nuca, orejas, fosa poplítea, glúteos y alrededor de los pliegues inguinales. Se incrementan en número durante los primeros años de vida y pueden desaparecer posteriormente, cuando la colestasis mejora. Su repercusión es cosmética, además de interferir con la función motora fina, aunque sin ocasionar dolor<sup>11</sup>.

La biopsia hepática, típicamente muestra pobreza de conductos biliares intrahepáticos, con una relación entre conductos y espacios porta menor de 0,4, aunque en neonatos suele observarse proliferación ductal con inflamación portal, hecho que puede conducir al diagnóstico erróneo de atresia biliar. Conocer esta posibilidad es muy importante, pues la atresia biliar puede mejorar con un procedimiento de Kasai, el cual no favorecería a los niños con Síndrome de Alagille ya que puede producir el deterioro de la función hepática. La evolución hacia una enfermedad hepática progresiva, cirrosis y falla hepática, con indicación de trasplante hepático, acontece en el 15% de los casos<sup>11,20,21</sup>.

**Enfermedad cardíaca.** El compromiso cardíaco está presente en más del 90%. La cardiopatía congénita más frecuente es la estenosis pulmonar periférica (67%). Otras malformaciones, con frecuencia decreciente, son: tetralogía de Fallot (16%), defecto septal ventricular, defecto septal auricular, estenosis aórtica y coartación de aorta. Datos recientes han reportado síndrome de Wolff-Parkinson-White en un subgrupo de pacientes con

Síndrome de Alagille. La presencia de una de estas cardiopatías puede ser la única manifestación de la enfermedad. Una cardiopatía compleja es el indicador más significativo de mortalidad temprana del paciente con Síndrome de Alagille<sup>11,22</sup>.

**Manifestaciones oftalmológicas.** La anomalía más frecuente es el embriotoxon posterior (95%), que consiste en una banda prominente, blanca, situada en el ángulo de la cámara anterior del ojo. Se identifica con lámpara de hendidura y se detecta en el 8-15% de la población normal. Otras afecciones vinculadas con el Síndrome de Alagille son: microcornea, keratocono, distrofia macular congénita, cámara anterior superficial, exotropía, queratopatía en banda y cataratas. Anormalidades del iris (45%), la hipopigmentación difusa del fundus retiniano puede ocurrir en hasta un 57% de los pacientes, el moteado del epitelio pigmentario retiniano en el 33% y anomalías de la papila en el 76%. La agudeza visual suele ser normal, pero se recomiendan los exámenes oftalmológicos rutinarios destinados a la detección de la progresión de dicho compromiso, como así también diagnosticar glaucoma oportunamente. Menos del 1% de los niños con SA pueden desarrollar una pérdida visual progresiva y eventualmente una ceguera permanente, probablemente secundaria a anomalías vasculares<sup>22</sup>.

**Anormalidades esqueléticas.** Las alteraciones de las vertebras, costillas y manos están frecuentemente asociadas con Síndrome de Alagille. Pueden encontrarse hemivertebras en mariposa hasta en el 50-80% de los pacientes. Otras anomalías aisladas incluyen acortamiento del radio, ulna y falanges<sup>7,23-25</sup>. Las vertebras en mariposa se caracterizan por una hendidura sagital en una o más vértebras torácicas, visible en la radiografía anteroposterior, y se deben a un falla en la fusión de la arcos vertebrales anteriores<sup>7</sup>. Fracturas se han reportado en hasta un 28% de los pacientes, la mayoría afecta a los huesos de las extremidades inferiores<sup>25</sup>. También se ha descrito reducción de la distancia interpedicular en la columna lumbar, proceso anterior en punta de C1, espina bífida oculta, fusión de vértebras adyacentes, y la ausencia de la 12ª costilla<sup>7,26</sup>. La craneosinostosis es una causa poco frecuente pero importante de hipertensión intracraneal en el síndrome de Alagille. Recientemente se ha demostrado en modelos animales que el gen Jagged1 pueden tener parte importante en la formación de las suturas craneales<sup>27</sup>.

**Características faciales.** La apariencia típica es de frente prominente, ojos hundidos y con moderado hiperterorismo, nariz recta y el mentón es pequeño y puntiagudo, la cara tiene forma triangular<sup>6,10,20</sup>.

**Alteraciones vasculares.** Las lesiones vasculares se han descrito en el 9% de los pacientes con Síndrome de Alagille confirmado. Estas lesiones incluyen aneurismas de la arteria basilar, anomalías de la arteria carótida interna, aneurismas de la arteria cerebral media, enfermedad de Moyamoya, aneurismas aórticos, coartación de la aorta y estenosis de las arterias renales. Las anomalías vasculares resultan en morbilidad y mortalidad significativa, los accidentes vasculares causan el 34% de la mortalidad en los pacientes con Síndrome de Alagille<sup>28</sup>.

**Enfermedad renal.** La estenosis de las arterias renales, nefrosis lipoídica o glomeruloesclerosis pueden presentarse con signos y síntomas de hipertensión crónica. Datos de un estudio muestran que el compromiso renal está presente en 39% de los pacientes estudiados para Síndrome de Alagille, siendo la displasia renal la anomalía más común. Datos recientes sugieren un papel para el NOTCH2 y JAG1 en las estructuras de la nefrona proximal/podocitos, los cuales contribuyen a los fenotipos observados de displasia renal y proteinuria vistos en el Síndrome de Alagille<sup>29</sup>. También se ha encontrado en algunas series acidosis tubular renal en hasta en el 74% de los pacientes<sup>7</sup>.

**Nutrición y crecimiento.** En una proporción considerable de pacientes se observa retraso del crecimiento. Es probablemente multifactorial, vinculado al defecto primario del *JAG1*, compromiso esquelético, aporte calórico insuficiente, esteatorrea de origen hepático o pancreático y enfermedad cardíaca significativa. En algunos pacientes se han descrito hipotiroidismo, retraso del desarrollo puberal y, ocasionalmente, falta de sensibilidad a la hormona del crecimiento<sup>11</sup>.

**Dificultades en el desarrollo.** El retraso mental niños es frecuente, pero cuando se eliminan los factores de confusión (enfermedad hepática y nutricional), no es más común que en la población general. Puede encontrarse retraso motor grueso hasta en el 16%.

**El páncreas.** La insuficiencia pancreática parece ocurrir en una proporción de los pacientes, tal vez hasta

un 40%, pero la evaluación se complica por la presencia de conductos biliar disminuidos, que tradicionalmente se han considerado como los responsables de la esteatorrea. Sin embargo, la suplementación oral pancreática ha mostrado beneficios. Algunos pacientes han desarrollado diabetes mellitus insulino dependiente<sup>7,30</sup>.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La colestasis neonatal representa la expresión clínica más prevalente del Síndrome de Alagille. En el diagnóstico diferencial corresponde considerar las siguientes entidades: infecciones, enfermedades genético-metabólicas, atresia biliar, causas idiopáticas. Las características faciales que permiten sospechar el diagnóstico no siempre son evidentes en las primeras semanas de vida.

La pobreza de conductos biliares descrita en la mayoría de los pacientes con Síndrome de Alagille se ha observado además en un grupo diverso de enfermedades como: síndrome de Down, fibrosis quística, infecciones congénitas (CMV, rubéola, sífilis), panhipopituitarismo, deficiencia de alfa-1-antitripsina y síndrome de Zellweger<sup>7,11</sup>.

En la evaluación de un neonato con colestasis puede ser difícil distinguir Síndrome de Alagille de atresia biliar. Los niños con Síndrome de Alagille pueden presentar heces acólicas en forma persistente. La pobreza de conductos biliares está presente solo en el 60% de las biopsias hepáticas de niños con Síndrome de Alagille menores de 6 meses y la proliferación de conductos biliares es también un hallazgo frecuente en la infancia. Además, la hipoplasia del tracto biliar extrahepático se suele observar en el Síndrome de Alagille, lo cual complica la interpretación de la colangiografía intraoperatoria.

Otro aspecto digno de mención en el diagnóstico de Síndrome de Alagille es la presencia de una estenosis pulmonar periférica, más específica de él, si el paciente no padece síndrome de Williams, con el cual está también asociada.

La confirmación molecular está disponible comercialmente y para investigación. En este sentido, la mutación *JAG1* fue encontrada en el 54% de los casos con tres y en el 34% con uno o dos hallazgos clínicos vinculados al Síndrome de Alagille<sup>11</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El síndrome de Alagille tradicionalmente ha sido diagnosticado en la presencia de escasez de conductos biliares en la biopsia hepática en asociación al menos a 3 de 5 características mayores: Colestasis crónica; Enfermedad cardíaca; Anormalidades esqueléticas; Anormalidades oculares, y Rasgos faciales característicos (77-98%). Los riñones, páncreas y el sistema vascular están envueltos en la mayoría de los casos, aunque estos no son criterios definidos<sup>6,8,10</sup>.

## Estudios de laboratorio

La evaluación del paciente con Síndrome de Alagille para enfermedad hepática crónica incluye parámetros de función y diagnóstico diferencial. Las deficiencias de vitaminas liposolubles se observan frecuentemente en Síndrome de Alagille. La prolongación del tiempo de protrombina o del tiempo parcial de tromboplastina se observan a menudo y pueden ser corregidos con vitamina K intravenosa seguido de dosificación oral.

Las anormalidades severas de la función hepática notadas comúnmente en pacientes con Síndrome de Alagille reflejan la colestasis crónica.

Se presentan hipercolesterolemia (> 200 mg/dL) e hipertrigliceridemia (500-2000 mg/dL), reflejando la colestasis crónica subyacente.

Los niveles de Gamma-glutamyl transpeptidasa y de fosfatasa alcalina están generalmente elevados. La bilirrubina total se encuentra entre 4-14 mg/dl con una fracción de bilirrubina directa por encima del 30% de la bilirrubina total.

Se debe monitorizar la función renal y tamizaje para carcinoma hepatocelular a intervalos regulares en pacientes mayores con Síndrome de Alagille de larga evolución.

Sospechar deficiencia de vitamina E en presencia de anemia hemolítica leve y disminución de los reflejos tendinosos profundos o ataxia.

Realizar estudios diferenciales para otras causas de enfermedad colestásica que incluyan fibrosis quística (electrolitos en sudor o DNA para fibrosis quística), hipotiroidismo (pruebas de función tiroidea),

galactosemia (sustancias reductoras en orina), citomegalovirus, deficiencia de alfa-1 antitripsina.

Consideraciones menos comunes incluyen errores innatos del metabolismo de ácidos biliares y colestasis intrahepática familiar progresiva.

## Estudios genéticos

Se toma muestra de saliva y se analiza el ADN para la mutación del gen JAG1 primero, ya que es más común en el síndrome de Alagille que el gen NOTCH2. Las pruebas genéticas se hacen a menudo sólo por los laboratorios especializados. La utilidad de las pruebas genéticas para el Síndrome de Alagille están limitadas por dos factores: La detección de un gen mutado no puede predecir la aparición de síntomas ni la gravedad del trastorno<sup>1</sup>.

El análisis cromosómico para las mutaciones del gen JAG1 (20p12) confirma el diagnóstico de Síndrome de Alagille. Se requiere la secuenciación del DNA para confirmar el diagnóstico en la mayoría de los pacientes debido a que solo el 6-7% tienen delección completa del gen JAG1.

Aunque es posible realizar pruebas genéticas prenatal utilizando ADN obtenido a partir de toma de muestras de las vellosidades coriónicas o amniocentesis, puede ser difícil predecir la gravedad de la enfermedad en un feto a causa de penetrancia variable de las mutaciones<sup>2</sup>.

## Estudios imagenológicos

Estos estudios son importantes para excluir otras causas de colestasis y para la evaluación de las malformaciones asociadas.

La ecografía abdominal como Screening para anomalías renales y evaluación del parénquima hepático y árbol hepatobiliar.

En la colestasis severa, puede verse ausencia de excreción en los estudios de radioisótopos como la gammagrafía hepatobiliar haciendo difícil distinguir de una atresia biliar<sup>2</sup>.

Se puede necesitar la delineación de la anatomía biliar. Esto puede ser obtenido usando estudios como el scan con ácido dimetil iminoacético, colangiografía, colangiografía resonancia,

colangiopancreatografía endoscópica retrógrada o colangiografía intraoperatoria.

En los estudios histológicos una muestra adecuada para la evaluación contiene de 6 a 20 espacios porta, y un diagnóstico de escasez de conductos biliares intralobulillares se da cuando la relación es inferior a 0,5 (normal ratio, 0.9-1.8). La escasez de conductos biliares es progresiva y, por tanto, en los niños pequeños puede no apreciarse. La fibrosis periportal y centrolobulillar se desarrolla en 15% a 20% de los pacientes, lo que conduce a la cirrosis biliar<sup>2</sup>.

### Otras pruebas

Los pacientes pueden requerir un electrocardiograma para excluir la presencia de Wolff-Parkinson-White o malformaciones cardíaca derecha hemodinámicamente significativas.

Evaluación por oftalmología como Screening para anomalías que incluyen embriotoxon posterior, anomalía de Axanfeld o cambios en la retina.

## TRATAMIENTO

### Soporte nutricional

Los objetivos del manejo nutricional se pueden resumir en: prevenir y tratar la desnutrición; suplementar con vitaminas para prevenir deficiencias; reducir el tiempo en hipoglicemia, encefalopatía e infección; promover el crecimiento y desarrollo normales; mejorar la calidad de vida; optimizar el estado nutricional y prevenir las intoxicaciones<sup>31</sup>.

Manejar valores calóricos totales por encima del 50-75%: 150-200 kcal/kg/día; con proteínas entre 2 y 3 gr/kg/día, principalmente de origen vegetal; con lípidos del 30% y preferiblemente con triglicéridos de cadena media del 40%; con carbohidratos complejos<sup>31</sup>.

Las vitaminas liposolubles deben ser administradas individualmente, evitando los polivitámicos por las dosis disímiles de sus componentes. Se debe suplementar calcio y zinc<sup>11</sup>. La deficiencia de vitamina D es especialmente difícil de tratar, y fracturas de extremidades inferiores<sup>2</sup>.

### Xanthomas

El número de los xantomas suele aumentar en los primeros años, pero desaparecen cuando la colestasis mejora con una reducción en los niveles de colesterol. Si los xantomas son deformantes o interfieren con la función (por ejemplo, canto interno del ojo), la medicación hipolipemiente puede ser beneficiosa. Y en casos refractarios la derivación biliar externa puede conducir a la resolución en algunos pacientes sin fibrosis hepática<sup>32</sup>.

### Tratamiento del prurito y colestasis

La mayoría de los pacientes con Síndrome de Alagille experimentan prurito y hasta el 80% de los pacientes reciben al menos un medicamento antipruriginoso, el 70% pueden requerir terapia combinada. Lo anterior enfatiza en hecho que los medicamentos antipruriginosos tienen alta tasa de falla y a menudo se requieren combinaciones. El Ácido ursodeoxicólico 10–20 mg/kg/día dividido en 2 dosis es el más usado

**Tabla 1**

Suplementación de vitaminas liposolubles para niños con colestasis<sup>2</sup>

Vitamina A	5000 unidades/d
Vitamina D/Ergocalciferol	4000-8000 unidades/d
Vitamina E (polietilen glicol)	25 UI/kg/d
Vitamina K	2.5 mg/d

como primera línea de tratamiento por su gran eficacia y su buena tolerancia. La colestiramina es pobremente tolerada debido a su mal sabor, causando pobre adherencia al tratamiento. La rifampicina y naltrexona son efectivos, sin embargo, la naltrexona tiene una alta ocurrencia de efectos adversos y hay poca evidencia de su seguridad en niños<sup>33,34</sup>.

El prurito normalmente es más grave que en otras causas de colestasis y puede ser difícil de controlar. La piel debe mantenerse hidratada; la piel del niño debe estar cubierta y las uñas cortas para evitar la excoiación.

Si no hay respuesta a la medicación, la fototerapia puede ser útil en algunos casos, o la derivación parcial biliar externa se puede realizar, aunque los resultados son variables<sup>2</sup>.

### Trasplante hepático

El trasplante hepático es el tratamiento para las enfermedades hepáticas crónicas que se encuentran en fase de descompensación irreversible. En la literatura actual el Síndrome de Alagille se ubica entre las cinco primeras causas de trasplante hepático en niños, y este se recomienda cuando la colestasis no se controla con un tratamiento médico adecuado y aparecen efectos secundarios como prurito incontrolable, osteopenia, fracturas espontáneas, hipertensión porta con várices, cirrosis o ascitis de difícil control<sup>20</sup>.

El trasplante hepático es una opción terapéutica que necesita una consideración cuidadosa debido a la

naturaleza multisistémica de la enfermedad. Los mejores candidatos serán los pacientes que tienen colestasis que no mejora, prurito resistente y quienes tienen un defecto cardíaco simple, compromiso renal subclínico, un relativo buen estado nutricional<sup>8</sup>.

Un estudio en 163 niños con síndrome de Alagille y compromiso hepático, mostro que un 33% requirieron trasplante de hígado (55)<sup>35</sup>. La historia natural de la colestasis es que generalmente empeora en los primeros años y luego comienza a mejorar con el alivio del prurito y xantomas, por lo tanto el trasplante hepático indicado por estas razones puede no ser necesario con el crecimiento del niño<sup>34</sup>.

### Consejería genética

El asesoramiento genético es necesario identificar otros miembros de la familia con síndrome de Alagille y para proporcionar información precisa para nuevos embarazos, útiles para un adecuado control y diagnóstico prenatal<sup>1,28,36</sup>.

### EMBARAZO Y ALAGILLE

El embarazo es inusual, como en otras enfermedades crónicas del hígado, debido a la disminución de la fertilidad y aborto voluntario. Algunos embarazos exitosos se han descrito, y derivados de éstos, hay varias situaciones que deben ser consideradas antes intentar el embarazo; primero, la gravedad de la hepatopatía, el grado de hipertensión portal, lo que podría empeorar más el embarazo; segundo, el grado de

**Tabla 2**  
Terapia antiprurito en niños con colestasis<sup>2</sup>

Medicamento	Dosis
Colestiramina	1-4 g/d
Fenobarbital	5-10 mg/kg/d
Rifampicina	5-10 mg/kg/d
Ondansetron	2-4 mg/12 horas
Naltrexona	0,25-0,5 mg/kg/d
Antihistamínicos	Son inefectivos pero pueden causar sedación en la noche y dar mejoría sintomática

disfunción cardíaca y en particular, la gravedad de la hipertensión pulmonar; tercero, la alta probabilidad de mutación en el feto, aunque con manifestaciones fenotípicas que pueden ser variables<sup>37</sup>.

## PRONÓSTICO

El pronóstico depende de varios factores, incluyendo la gravedad de los daños hepáticos y los problemas cardíacos. Predecir quien experimentará una mejoría del flujo biliar y quién tendrá una progresión a insuficiencia hepática crónica es difícil. Del 10 a 30% eventualmente necesitará un trasplante hepático.

Muchos adultos que mejoran los síntomas con el tratamiento pueden llevar una vida normal y productiva<sup>1</sup>.

Las muertes en las personas con el síndrome de Alagille van del 20 a 30% y son causados principalmente por insuficiencia hepática crónica, cardiopatía, y problemas vasculares<sup>1,38</sup>.

La bilirrubina total > 6,5 mg/dl, bilirrubina conjugada > 4,5 mg / dl, y el colesterol > 520 mg/dl en los niños menores de 5 años de edad son susceptibles de ser asociados con enfermedad hepática grave en la edad adulta<sup>39</sup>.

Los niños con Síndrome de Alagille tienen peor sobrevida que los pacientes con atresia biliar (87% vs 96%) esta diferencia ocurre en los primeros 6 meses después del trasplante. Las complicaciones vasculares, biliares, renales y del sistema nervioso central son variables asociadas con la mortalidad en el grupo de Síndrome de Alagille<sup>40</sup>.

Las tasas de supervivencia actual con hígado nativo fueron 51% y 38% a los 10 y 20 años, respectivamente, y las tasas de supervivencia global fue del 68% y 62%, respectivamente<sup>2</sup>.

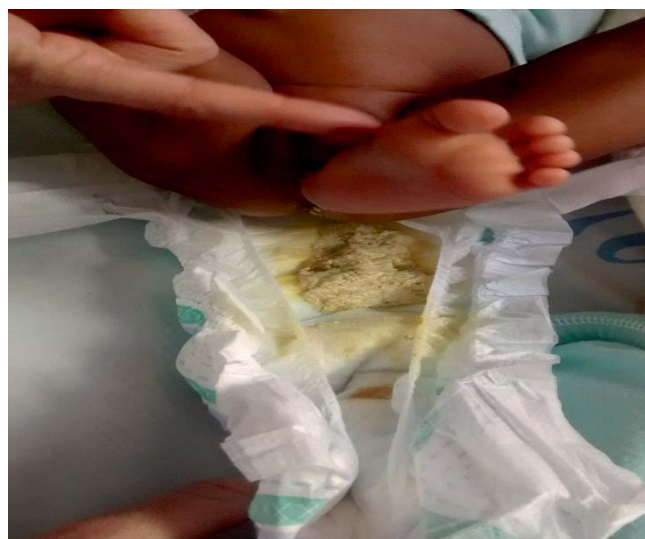
## REFERENCIAS

1. Kamath BM, Schwarz KB, Hadzic N. Alagille Syndrome and Liver Transplantation. *JPGN* 2010; 50: 11–15
2. Alagille D, Odievre 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* 1975; 86: 63–71
3. Vajro P, Ferrante L, Paoletta G. Alagille syndrome: An overview. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36: 275-277
4. Ciocca M, Álvarez F. Síndrome de Alagille. *Arch Argent Pediatr* 2012; 110: 509-515
5. McDaniell R, Warthen DM, Sanchez-Lara PA. NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 169-173
6. Li L, Krantz ID, Deng Y. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet* 1997; 16: 243-251
7. Sparks EE, Huppert KA, Brown MA, Washington MK, Huppert SS. Notch Signaling Regulates Formation of the Three-Dimensional Architecture of Intrahepatic Bile Ducts in Mice. *Hepatology* 2009
8. Guegan K, Stals K, Day M, Turnpenny P, Ellard S. *JAG1* mutations are found in approximately one third of patients presenting with only one or two clinical features of Alagille syndrome. *Clin Genet* 2012; 82: 33-40
9. Nagasaka H, Miida T, Hirano KI, Ota A, Murayama K, Yorifuji T, et al. Fluctuation of lipoprotein metabolism linked with bile acid-activated liver nuclear receptors in Alagille syndrome. *Atherosclerosis* 2008; 198: 434-440
10. Lalani SR, Thakuria JV, Cox GF, Wang X, Bi W, Bray MS. 20p12.3 microdeletion predisposes to Wolff-Parkinson-White syndrome with variable neurocognitive deficits. *J Med Genet* 2009; 46: 168-75
11. Hingorani M, Nischal KK, Davies A. Ocular abnormalities in Alagille syndrome. *Ophthalmology* 1999; 106: 330-337
12. Sanderson E, Newman V, Haigh SF, Baker A. Vertebral anomalies in children with Alagille syndrome: an analysis of 50 consecutive patients. *Pediatr Radiol* 2002; 32: 114-119
13. Sepúlveda-Hincapié ME, Gutiérrez-Mendoza FA, Osorio-Sandoval G, Yepes-Palacio NL. Síndrome de Alagille: experiencia clínica de catorce casos en Medellín, Colombia. *Rev Gastrohnp* 2012; 14: 49-54
14. Kamath BM, Spinner NB, Emmerich KM. Vascular anomalies in Alagille syndrome: a significant cause of morbidity and mortality. *Circulation* 2004; 110: 1354-1358

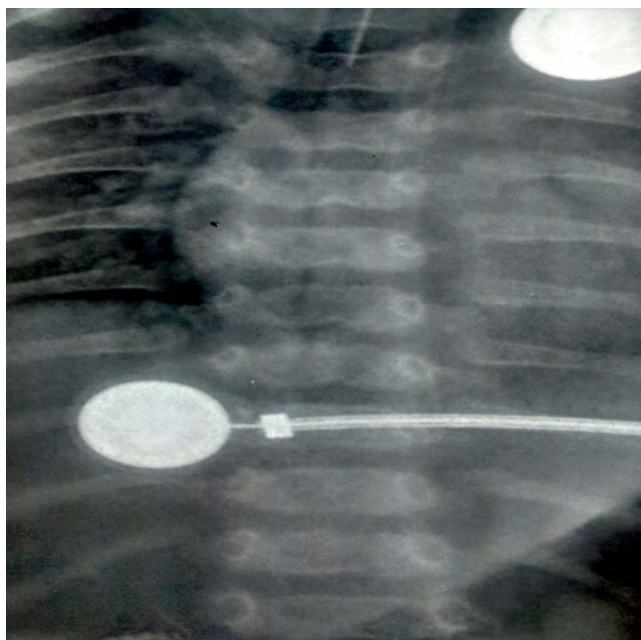
15. Kamath BM, Podkameni G, Hutchinson AL. Renal anomalies in Alagille syndrome: A disease-defining feature. *Am J Med Genet* 2011
16. Velasco-Benítez CA. Actualización en colestasis pediátrica, incluida colestasis neonatal. *Rev Gastrohnp* 2009; 11:
17. Kronsten V, Fitzpatrick E, Baker A. Management of Cholestatic Pruritus in Paediatric Patients With Alagille Syndrome: The King's College Hospital Experience. *JPGN* 2013; 57:
18. Kamath BM, Yin W, Miller H, Anand R, Rand EB, Alonso E, et al. Outcomes of Liver Transplantation for Patients With Alagille Syndrome: The Studies of Pediatric Liver Transplantation Experience. *Liver Transplantation* 2012; 18:
19. Betancourt Y, Espino RM, Reyes Y, Villafañá M. Alagille síndrome. *Rev Cubana Pediatr* 2013; 85: 130-136
20. Alagille D, Habib EC, Thomassin N. L'atresie des voies biliaires extrahepatiques permeables chez l'enfant. *J Par Pediatr* 1969: 301-318
21. Álvarez H, García S, Núñez A, Valdés A. Colestasis del recién nacido y del lactante. *Rev Cubana Pediatr* 2010: 83
22. Jara P. Colestasis: enfoque actual. *Rev Gastrohnp* 2010; 12 (Supl 1): 27-31
23. Mandato C, De Brasi D, Boccieri A, Iacone M, Vajro P. Alagille syndrome: is it always cholestasis?. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 85-127
24. Kamath BM, Krantz ID, Spinner NB. Monozygotic twins with a severe form of Alagille syndrome and phenotypic discordance. *Am J Med Gen* 2002; 112: 194-197
25. Ferrarese A. Successful pregnancy in Alagille Syndrome. *Dig Liver Dis* 47: 86-87
26. Kamath BM, Munoz PS, Bab N, Baker A, Chen Z, Spinner NB, et al. A longitudinal study to identify laboratory predictors of liver disease outcome in Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 526-530
27. Yilma S, Turhan T, Mutluer S, Aydogd S. The Association of Alagille Syndrome and Craniosynostosis. *Pediatr Neurol* 2013; 48: 146-148
28. Hartley JL, Gissen P. Alagille Syndrome and Other Hereditary



**Figura 1.** Ictericia en un niño con Síndrome de Alagille



**Figura 2.** Heces hipocólicas en un niño con Síndrome de Alagille



**Figura 3.** Vértebra en mariposa en un niño con Síndrome de Alagille

29. Causes of Cholestasis. *Clin Liver Dis* 2013; 17: 279-300
- Kaye AJ, Rand EB, Munoz PS. Effect of Kasai procedure on hepatic outcome in Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 319-321
30. Bales CB, Kamath BM, Munoz PS. Pathogenic lower extremity fractures in children with Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 51: 66-70
31. Rocha R, Soro I, Leao A, Silva ML, Leão M. Moyamoya Vascular Pattern in Alagille Syndrome. *Pediatric Neurology* 2012; 47: 125-128
32. Neimark E, Shneider B. Novel surgical and pharmacological approaches to chronic cholestasis in children: partial external biliary diversion for intractable pruritus and xanthomas in Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 296-297
33. Balistreri WF. Bile acid therapy in pediatric hepatobiliary disease: the role of ursodeoxycholic acid. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 573-589
34. Arocena E, Machado K, Pérez MC, Montano A. Síndrome de Alagille. A propósito de un caso. *Arch Pediatr Urug* 2010; 81: 158-162
35. Kamath BM, Bauer RC, Loomes KM. NOTCH2 mutations in Alagille syndrome. *J Med Genetics* 2012; 49: 138-144
36. Piccoli DA, Binita M. Síndrome de Alagille. *National Digestive Diseases Information Clearinghouse* 2014: 1-12
37. Watson GH, Miller V. Arterio-hepatic dysplasia. Familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver diseases. *Arch Dis Child* 1973; 48: 459-466
38. Turnpenny PD, Ellard S. Alagille Syndrome. *Eur J Human Genetics* 2012; 20: 251-257
39. Berrocal T, Gamo E, Navalón J. Syndrome of Alagille: radiological and sonographic findings. A review of 37 cases. *Eur Radiol* 1997; 7: 115-118
40. Chong SK, Lindridge J, Moniz C, Mowat AP. Exocrine pancreatic insufficiency in syndromic paucity of interlobular bile ducts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989; 9: 445-449