

Colestasis secundaria a síndrome de Alaguille en un lactante a propósito de un caso clínico

Cholestasis secondary to Alaguille syndrome in an infant related to a clinical case

Araíné Santalla Corrales ^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1543-3848>

Carlián Pantoja Fernández ² <https://orcid.org/0000-0002-2976-5862>

Tutora: Dra. Odalys Cáceres Roque ³

¹Estudiante de cuarto año de Medicina. Alumna Ayudante de Cardiología. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Ernesto Guevara de la Serna. Pinar del Río. Cuba. Correo: arysc991211@gmail.com

²Estudiante de cuarto año de Medicina. Alumno Ayudante de Medicina Interna. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Ernesto Guevara de la Serna. Pinar del Río. Cuba.

³Especialista de Primer Grado en Pediatría. Máster en Atención Integral al niño. Investigador Agregado. Profesora Asistente. Hospital Pediátrico Provincial Pepe Portilla

*Autor para la correspondencia: arysc991211@gmail.com Telf: 58543419

RESUMEN:

La colestasis es un proceso en el que existe disminución del flujo biliar, evidencia histológica de depósito de pigmentos biliares en hepatocitos y conductos biliares, y aumento de la concentración sérica de los productos excretados en la bilis. Se presenta el caso de un lactante de 48 días, producto de un parto distósico llevado al Hospital Pediátrico Pepe Portilla por presentar coloración amarilla de piel y mucosas, acompañada de coluria, heces fecales acólicas y soplo cardíaco III/VI. Se realiza ultrasonido abdominal detectando vesícula disminuida de tamaño, biopsia hepática sugestiva de paucidad de conductillos biliares y fondo de ojo con embriotoxón posterior, por lo que se sospecha síndrome de Alaguille. Este síndrome es poco frecuente, difícil de diagnosticar y requiere el análisis conjunto de una

exhaustiva historia clínica, conocer los antecedentes familiares, estudios de imágenes, de biología molecular, genéticos y una biopsia hepática para una adecuada correlación clínico-patológica.

Palabras clave: Lactante; Congénita; Íctero; Síndrome de Alaguille

ABSTRACT:

Cholestasis is a process in which there is decreased biliary flow, histological evidence of deposit of bile pigments in hepatocytes and bile ducts, and increased serum concentration of excreted products in bile. The case of a 48-day-old infant, the product of a dystopian birth taken to the Pepe Portilla Pediatric Hospital due to yellow skin and mucous membrane coloration, accompanied by coluria, acolic faeces and cardiac murmur III/VI. Abdominal ultrasound is performed detecting decreased gallbladder size, suggestive liver biopsy of bile conductile paucity and back of eye with posterior embryotoxion, so Alaguille syndrome is suspected. This syndrome is rare, difficult to diagnose and requires joint analysis of an exhaustive medical history, knowing family history, imaging studies, molecular biology, genetics and a liver biopsy for proper clinical-pathological correlation.

Keywords: Infant; Congenital; Ectero; Alaguille syndrome

INTRODUCCIÓN:

Del 60% a 80% de los recién nacidos desarrollan ictericia y entre 1:2500 a 1:5000 nacidos vivos desarrollan colestasis. Esta última es un proceso en el que existe disminución del flujo biliar, evidencia histológica de depósito de pigmentos biliares en los hepatocitos y conductos biliares, y aumento de la concentración sérica de los productos excretados en la bilis. El pronóstico de los niños afectados de cuadros de colestasis neonatal se ve muy condicionado por la precocidad del diagnóstico ¹.

La causa de la colestasis es una alteración de la formación de bilis por el hepatocito o la obstrucción del flujo en la vía biliar intrahepática o extrahepática, lo que siempre indica algún proceso patológico que puede dejar secuelas como disfunción hepática crónica, alteración en la calidad de vida, necesidad de trasplante hepático o la muerte ².

Como parte de la etiología se han descrito causas multifactoriales, infecciosas, obstructiva (son las de peor pronóstico), metabólicas y sindromáticas dentro de las cuales se encuentra el síndrome de Alaguille ³.

Este síndrome se caracteriza por una escasez de conductos biliares secundaria a una mutación en el gen JAG1 (ubicado en el cromosoma 20), con herencia autosómica dominante, aunque son muy comunes las mutaciones de novo ⁴.

Se asocia a alteraciones cardíacas, la más común es estenosis periférica de la arteria pulmonar; alteraciones vertebrales, "vértebras en mariposa"; oculares, embriotoxón posterior; y facies característica con hipertelorismo, abombamiento frontal y mentón prominente (cara triangular) ⁵.

El diagnóstico definitivo se hace mediante identificación de la mutación o secuenciación del gen. Se puede encontrar en laboratorio: hiperbilirrubinemia, elevación de ácidos biliares séricos, hipercolesterolemia, elevación de GGT y de transaminasas (moderada) ⁵.

No existe un tratamiento específico. Debe manejarse la colestasis. Con suplementos de vitamina K, la coagulación es normal. Sin tratamiento progresan a desnutrición, raquitismo y talla baja. Tienen mayor riesgo de desarrollo temprano de hepatocarcinoma y un 50% de los niños requerirá trasplante ⁶.

Se presenta el caso de un lactante de 48 días, que es llevado por sus padres a cuerpo de guardia del Hospital Pediátrico Pepe Portilla por presentar coloración amarilla de piel y mucosas de aproximadamente una semana de evolución, acompañada de coluria y heces fecales acólicas y soplo cardíaco III/VI; sospechándose síndrome de Alaguille.

Por ello se realiza la presente investigación con el objetivo de describir el comportamiento de la colestasis por síndrome de Alaguille en un lactante.

CASO CLÍNICO:

Lactante de 48 días de nacido producto de un parto distósico a las 36,4 semanas de gestación, sin complicaciones perinatales ni postnatales, con lactancia materna complementada con leche maternizada. No presenta antecedentes patológicos personales, esquema de vacunación actualizado. Antecedentes patológicos familiares de Cefalea migrañosa (madre) y cardiopatía congénita (Padre).

Es llevado por sus padres a cuerpo de guardia del Hospital Pediátrico Pepe Portilla de Pinar del Río porque hacía aproximadamente una semana comenzaron a notar una coloración icterica principalmente a nivel de las escleras, acompañada de orinas colúricas y heces fecales acólicas. La madre refiere estarle administrando Metoclopramida a razón de 4 gotas cada 8 horas durante las últimas 3 semanas

debido a los cólicos que presenta el bebé. No se señalan otros signos de interés al interrogatorio.

Al examen físico inicial se constata:

- Coloración amarilla (ictérica) de piel y mucosas. Secreción blanco-amarillenta en los ojos
- Lesiones blanquecinas algodonosas en los carrillos y los labios características de moniliasis oral.
- Aparato Cardiovascular: Soplo sistólico III/IV en borde esternal izquierdo y soplo continuo en foco pulmonar
- Abdomen: Hepatomegalia de aproximadamente 3 cm por encima del reborde costal.
- Heces fecales acólicas y orinas colúricas
- Genitales. Presencia de lesiones eritemato-papulosas húmedas

Por el cuadro clínico y los hallazgos al examen físico se diagnostica moniliasis oral y genital y se plantea síndrome colestácico por posible síndrome de Alaguille por lo que se orientan complementarios:

- Bilirrubina total – 129,4 mg/dL
Bilirrubina Directa – 60,2 mg/dL
Bilirrubina Indirecta – 62,2 mg/dL
- Hemograma: Hb - 10 g/l, Leucograma $10,8 \times 10^9/L$ (Poli - 0,2; Linfo-0,73)
- Eritro: 14 mm/h
- TGP: 300 U/L
- TGO: 314 U/L
- GGT: 807 U/L
- Conteo de plaquetas: $448 \times 10^9/L$
- LDH: 308 U/L
- PCR: 0,8 P
- Urea: 4,6
- Glicemia: 3,8
- Lipidograma: Colesterol: 19,7; TAG :1,40
- Proteínas Totales 53
- Albúmina 35
- USG abdominal: Hígado de tamaño y aspecto normal; vías biliares intrahepáticas normales. Conducto hepático común 1,5 mm de grosor a nivel del hilio hepático. Vesícula biliar pequeña, mide 11 mm de longitud por 5 mm de diámetro anteroposterior.

De acuerdo a los resultados obtenidos es remitido al Hospital Pediátrico Willian Soler en La Habana para realizar nuevos estudios arrojando:

- Biopsia hepática: Cilindro hepático con colestasis de moderada a severa intracanalicular e intrahepatocitaria, colonización de los hepatocitos con infiltrado inflamatorio periportal de leve a moderado con presencia de linfocitos, eosinófilos y neutrófilos hematopoyesis glandular, no fibrosis. 8 espacios porta, conductillos biliares solo en 4. Biopsia sugestiva de paucidad de conductillos biliares
- Fondo de ojo: Embriotoxón posterior
- Colangiografía: Hipoplasia de las vías biliares

De acuerdo a los resultados arrojados por los complementarios se realiza el diagnóstico de hipoplasia biliar, sugestiva de Síndrome de Alaguille.

Se orienta seguimiento por consulta de genética y se comienza tratamiento con ursochol una cápsula (150 mg) diluida en 5 ml de agua, se administra 1,2 ml cada 12 horas. En estos momentos se encuentra asintomático y bjo vigilanci por APS y servicios de genética provincial.

DISCUSIÓN:

La colestasis neonatal se define, desde un punto de vista fisiopatológico, como la disminución en la formación de bilis o de su excreción, con retención concomitante de sustancias que normalmente se excretan en ella, durante los primeros tres meses de vida y, bioquímicamente, como el incremento en la concentración sérica de ácidos biliares, así como de la Bilirrubina Directa por arriba de 2 mg/ dL o bien a un nivel mayor de 15 a 20% de la BT ⁶.

Su etiología es diversa e incluye anomalías estructurales del árbol biliar, tanto intra como extrahepático, que resultan en una obstrucción al flujo biliar, así como causas infecciosas, metabólicas, hemodinámicas o tóxicas que ocasionan una alteración funcional del proceso de excreción hepática y de secreción de bilis. Todas ellas se clasifican básicamente en dos grandes grupos: colestasis extrahepáticas y colestasis intrahepáticas ⁷.

La colestasis intrahepática puede ser causada por procesos infecciosos, entre los cuales es importante hacer un diagnóstico precoz de urosepsis (por ej. infección por *Escherichia coli*), toxoplasmosis, sífilis y listeriosis, ya que la instalación

oportuna del tratamiento específico incidirá en la evolución. Otras causas infecciosas son: virus de hepatitis A, B y C, Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes virus, entre otros. En el expediente no se hace referencia al reporte de urocultivo, y las serologías virales son negativas, aunque no se menciona si los anticuerpos identificados son de tipo IgM. A pesar de esto, y por la historia, parece poco probable que la colestasis haya sido de etiología infecciosa ^{7;8}.

El diagnóstico diferencial de los procesos que causan colestasis en este período de la vida es difícil por la escasa expresividad del hígado y la superposición de los rasgos clínicos, datos analíticos y hallazgos histológicos. La lista de enfermedades que cursan con colestasis es muy extensa e incluye: anomalías estructurales, extrahepáticas e intrahepáticas, que causan obstrucción al flujo biliar, causas infecciosas, tóxicas o metabólicas que alteran los mecanismos de síntesis y excreción de las sales biliares ⁹.

Uno de los diagnósticos a tener en cuenta es el Síndrome de Alaguille, conocido también como síndrome de Alagille-Watson y displasia arterio hepática. Se trata de una colestasis crónica producida por una hipoplasia de las vías biliares intrahepáticas, y se asocia a malformaciones congénitas cardíacas, renales y esqueléticas en pacientes con un fenotipo peculiar. Está considerada una enfermedad genética, con una transmisión autosómica dominante en la que está implicado el cromosoma 20p12 ^{9;10}.

Los primeros casos fueron descritos en 1973 por Watson y Millar, que notaron la relación existente entre la enfermedad hepática neonatal y la estenosis pulmonar. En 1975 Daniel Alaguille, describió el síndrome, identificando las alteraciones de los conductos hepáticos como causa de este padecimiento y describió los rasgos faciales característicos, dados por cara triangular, frente prominente, hipertelorismo, ojos profundos, nariz caída y mentón puntiagudo ⁹.

La mayoría de los casos (aproximadamente el 97%) es ocasionada por haploinsuficiencia del gen JAGGED1 (JAG1) sobre el brazo corto del cromosoma 20. 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 ¹⁰.

Las características clínicas son muy variables, sin embargo, se han descrito criterios clásicos que permiten sospechar el diagnóstico. Estos criterios son:

- Colestasis debida a pobreza de conductos biliares (disminución del número de conductos biliares en relación al número de espacios porta, en la biopsia hepática)
- Enfermedad cardíaca congénita
- Anormalidades esqueléticas
- Alteraciones oculares
- Fenotipo facial característico ¹¹.

La biopsia hepática ya no es obligatoria si existe colestasis. El compromiso hepático se caracteriza por colestasis crónica en alrededor del 95% de los casos, mayoritariamente durante el período neonatal. Existe hepatoesplenomegalia, hiperbilirrubinemia conjugada, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y ácidos biliares y aumento de enzimas hepáticas. Suelen presentar retraso del crecimiento, prurito y xantomas. El prurito suele ser invalidante y se presenta a partir del segundo semestre de vida ¹².

El compromiso cardíaco está presente en más del 90% de los niños. La cardiopatía congénita más frecuente es la estenosis pulmonar periférica (67%). Nuestro paciente no presentó malformación cardíaca congénita y el soplo que presentaba podría atribuirse a otras causas ¹³.

El hallazgo ocular más frecuente es el embriotoxón posterior (78-89%), que consiste en una banda prominente, blanca, situada en el ángulo de la cámara anterior del ojo; signo presente en el lactante que presentamos. Se identifica con lámpara de hendidura y puede estar presente hasta en el 8-15% de la población normal ¹³.

CONCLUSIONES:

El síndrome de Alaguille es un padecimiento poco frecuente, difícil de diagnosticar tanto desde el punto de vista clínico como histopatológico. Requiere el análisis conjunto de una exhaustiva historia clínica, conocer los antecedentes familiares, estudios de imágenes, laboratorios usualmente especializados, estudios de biología molecular, genéticos y una biopsia hepática para poder realizar una adecuada correlación clínico-patológica.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

Declaración de autoría: Todos los autores participaron en la concepción y diseño del artículo, recolección y procesamiento estadístico de los datos, redacción del artículo, revisión crítica del manuscrito y aprobación de la versión final.

Financiación: Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del presenta artículo

REFERENCIAS BICLIOGRÁFICAS:

1. ESPINOZA J, VERA L, GALASSO W, SALAS L. Hipoplasia de las vías biliares intrahepáticas. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2019 Mayo [citado 2021 Mayo 10] ; 30(5): 173-181. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062019000500002&lng=es. .](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062019000500002&lng=es.)
2. Vázquez-Frias R, Worona-Dibner L, Cabrera-Muñoz ML, Sadowinski-Pine S. Síndrome de Alagille: una causa de colestasis intrahepática persistente. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. [revista en la Internet]. 2019 Abr [citado 2021 Mayo 10] ; 66(2): 178-188. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462019000200010&lng=es.
3. Rodríguez Martínez YG, Rodríguez Borges W, Rodríguez Rodríguez I. Agenesia de la Vesícula Biliar asociada a pancreatitis aguda recurrente. Presentación de caso. Rev haban cienc méd [Internet]. 2017 Abr [citado 2021 Mayo 10] ; 16(2): 240-247. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2017000200010&lng=es.
4. López Panqueva RP, Jaramillo Barberi LE. Colestasis neonatal e infantil: Aproximación al diagnóstico histopatológico. Rev Col Gastroenterol [Internet]. 2016 Sep [cited 2021 May 10] ; 29(3): 304-311. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572016000300015&lng=en.
5. Serralta de Colsa D., Arjona Medina I., Quirós Higuera E., Sanz Sánchez M., Pérez Díaz M. D., Turégano Fuentes F.. Agenesia de vesícula biliar: diagnóstico de un caso sin intervención quirúrgica. Rev. esp. enferm. dig. [Internet]. 2016 Dic [citado 2021 Mayo 11] ; 98(12): 964-965. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082016001200010&lng=es.
6. Ortiz-C LM, Samudio-D GC. Síndrome de Allagile. Presentación de un caso. Pediatr. (Asunción) [Internet]. 2016 Apr [cited 2021 May 10] ; 41(1): 51-56.

Available

from:

http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1683-98032016000100007&lng=en.

7. Turnpenny, P. D., & Ellard, S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *European journal of human genetics : EJHG*, [Internet]. 2016 Dic [citado 2021 Mayo 11] 20(3), 251–257. Aviable from: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.181>
8. Jesina D. Alagille Syndrome: An Overview. *Neonatal network : NN*, [Internet]. 2017 Dic [citado 2021 Mayo 11] 36(6), 343–347. Aviable from: <https://doi.org/10.1891/0730-0832.36.6.343>
9. Mitchell, E., Gilbert, M., & Loomes, K. M. Alagille Syndrome. *Clinics in liver disease*, [Internet]. 2018 [citado 2021 Mayo 11] 22(4), 625–641. Aviable from: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.06.001>
10. Ortega, S. S., Brito, J. L., Lémes, H. M., Socorro, C. R., Sánchez, E. M., & Martínez, J. D. (2007). Anticoagulante circulante y lesiones focales hepáticas asociados a marcada semiología sistémica en la lúes secundaria [Circulating anticoagulant and focal liver lesions associated to rich clinical expression in the secondary syphilis]. *Anales de medicina interna (Madrid, Spain : 1984)*, 24(7), 331–334.
11. Zhang, W., Zhao, X., Huang, J., Ou, X., & Jia, J. Alagille syndrome: an uncommon cause of intrahepatic cholestasis in adults. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, [Internet]. 2019 Dic [citado 2021 Mayo 11] 111(4), 323–326. Aviable from: <https://doi.org/10.17235/reed.2019.5679/2018>
12. Andersson, E. R., Chivukula, I. V., Hankeova, S., Sjöqvist, M., Tsoi, Y. L., Ramsköld, D., Masek, J., Elmansuri, et al. Mouse Model of Alagille Syndrome and Mechanisms of Jagged1 Missense Mutations. *Gastroenterology*, [Internet]. 2018 Dic [citado 2021 Mayo 11] 154(4), 1080–1095. Aviable from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.11.002>
13. Gilbert, M. A., Bauer, R. C., Rajagopalan, R., Grochowski, C. M., Chao, G., McEldrew, D., Nassur, J. A., Rand, E. B., Krock, B. L., Kamath, B. M., Krantz, I. D., Piccoli, D. A., Loomes, K. M., & Spinner, N. B. Alagille syndrome mutation update: Comprehensive overview of JAG1 and NOTCH2 mutation frequencies and insight into missense variant classification. *Human mutation*, [Internet].

2019 Dic [citado 2021 Mayo 11] 40(12), 2197–2220. Available from:
<https://doi.org/10.1002/humu.23879>