

CASO CLINICO

Escasez de conductos biliares: etiología de colestasis neonatal

[Shortage of bile ducts: aetiology of neonatal cholestasis]

Dra. Ana Karina Coronado¹, Dra. María Edilma Araúz²

¹Gastroenterología Pediátrica y Nutrición, Hospital Materno Infantil José Domingo de Obaldía. David, Chiriquí; ²Servicio de Patología, Hospital Materno Infantil José Domingo de Obaldía. David, Chiriquí.

Correspondencia: Dra. Ana Karina Coronado / Correo electrónico: karina_coronado@hotmail.com

Recibido: 22 de marzo 2021

Aceptado: 20 de junio 2021

Publicado: 5 de octubre de 2021

DOI: [10.37980/im.journal.rspp.20211757](https://doi.org/10.37980/im.journal.rspp.20211757)

Palabras Clave: Síndrome de Alagille, colestasis, enfermedad de los conductos biliares

Keywords: Alagille syndrome, Bile duct diseases, cholestasis.

Reproducción: Artículo de acceso libre para uso académico personal e individual. Prohibida reproducción para otros usos o derivados.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés. Los autores declaran que han seguido los protocolos bioéticos y se obtuvo consentimiento informado para este trabajo.

Financiamiento: Los autores declaran no tener fuentes externas de financiamiento asociados a este trabajo.

Resumen

Reportamos el caso de lactante con colestasis que fue diagnosticado como síndrome de Alagille sintomático. La característica principal de la enfermedad es la escasez de conductos biliares. Es una enfermedad hereditaria, de transmisión autosómica dominante con penetración incompleta, secundaria a mutaciones en los genes *JAG1* (más del 90%) y *NOTCH21*, que inducen una alteración del desarrollo embriológico que afecta a estructuras dependientes del mesoderma¹. Describimos el caso y discutimos sus hallazgos clínicos y radiológicos.

Abstract

We report the case of an infant with cholestasis who was diagnosed as syndromic Alagille syndrome. The main feature of the disease is a shortage of bile ducts. It is a hereditary disease, of autosomal dominant transmission with incomplete penetration, secondary to mutations in the *JAG1* (more than 90%) and *NOTCH21* genes, which induce an alteration of embryological development that affects mesoderm-dependent structures.¹ We describe the case and discuss its clinical and radiological findings.

Reporte de caso

Femenina de 3 meses valorada por colestasis hepática e hipocolestasia desde el nacimiento.

Antecedentes perinatales: Recién nacido a término adecuado para edad gestacional de 38 semanas, con hospitalización neonatal por datos de sepsis, persistencia de conducto arterioso.

Antecedentes maternos: madre con trombocitopenia. Bilirrubina total máxima 15 mg/dL, no amerito fototerapia.

Examen físico

A la exploración en la primera revisión destacaba tinte icterico en piel y escleras, ojos hundidos y una facie triangular, con hipertelorismo, frente amplia, mentón prominente. En la

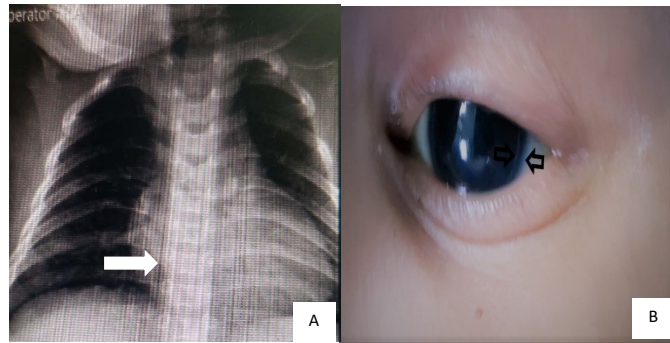
auscultación cardiaca con soplo sistólico III/VI foco pulmonar y en la exploración abdominal con circulación colateral, hígado palpable a 2 cm por debajo de reborde costal derecho. El resto de la exploración fue normal.

Evaluada por cardiología: Conducto arterioso con cabo pulmonar 2.8 mm, cabo aórtico 2.7 mm.

No hay dilatación de cavidades. FEVI 76%.

En los resultados de analítica sanguínea solicitados se constataron valores compatibles con hipertransaminasemia y colestasis (alanina aminotransferasa [ALT]: 293 U/L, aspartato aminotransferasa [AST] 459 U/L, gamma glutamil transpeptidasa [GGT]: 244 U/L, fosfatasa alcalina 819 U/L, albúmina: 4.7 mg/dL, Bilirrubina total: 10.9 mg/dL, Bilirrubina directa : 9.5 mg/dl, colesterol total: 211 mg/dl, lipoproteína de alta densidad [colesterol HDL]: 16 mg/dl) con lipoproteína de baja

Figura 1. Radiografía y manifestaciones oculares

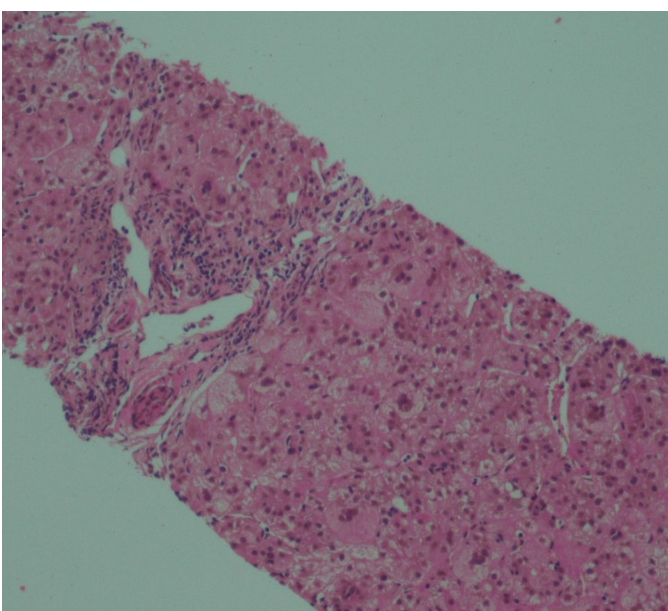


A. Radiografía de tórax con evidencia de anomalía vertebral (vértebras en alas de mariposa). B. Manifestación ocular: embriotoxon posterior.

densidad [colesterol LDL] en 128 mg/dl y triglicéridos en 206 mg/dl. TP 14.6. Las serologías de hepatitis A y B, Toxoplasma gondii y virus de la inmunodeficiencia humana fueron negativas.

Detección de CMV positiva en orina (PCR). Se inicia tratamiento con Valganciclovir a 36mg/kg día.

Figura 2. Biopsia hepática



Tinción de Hematoxilina Eosina. Espacio porta interlobulillar, nótese ausencia de conducto biliar. Infiltrado inflamatorio.

Tabla 1. Resumen de las características clínicas y la frecuencia de hallazgo informada entre los individuos con SALG según afectación genética.

Sistemas involucrados en el SALG	Características	Frecuencia	Frecuencia de hallazgo en SALG JAG1(+)	Frecuencia de hallazgo en SALG NOTCH2 (+)
Hepático	Escasez de conductos biliares, hiperbilirrubinemia conjugada, falla hepática	Hasta un 100%	100%	100%
Cardiaco	Cambios estructurales, estenosis pulmonar, tetralogía de Fallot	90%-97%, 60-67%, y 7-16%	100%	60%
Características faciales	Frente prominente, ojos hundidos con hipertelorismo moderado, mentón puntiagudo, nariz de silla de montar con punta bulbosa	20%-97%	97%	20%
Ocular	Embriotoxon posterior	78%-89%	75%	60%
Esquelético	Anomalías vertebrales (vértebras en alas de mariposa)	33%-93%	64%	10%
Renal	Obstrucción uretero-pélvica y acidosis tubular renal	39%	40%	40%

Abreviatura: SALG: síndrome de Alagille¹

Usg Abdominal: hígado con ecogenicidad heterogénea y aumentada difusamente a considerar esteatosis, sin lesiones focales, sólidas o quísticas, alteraciones en la vascularidad ni dilatación de las vías biliares intraparenquimatosas. La variedad Doppler color muestra vena porta de flujo hepatopetal sin hallazgos anormales. No se logra definir la vesícula biliar.

El estudio se completó practicando una radiografía de columna, con la presencia de vértebras en alas de mariposa, valoración por Oftalmología, donde detectaron la presencia de embriotoxon posterior bilateral.

Se realizó biopsia hepática ante esta sospecha que reporta hepatitis colestásica con células gigantes. Fibrosis portal. Hallazgos sugestivos de escasez de ductos biliares intrahepáticos.

Solicitamos prueba genética para síndrome de Alagille en el que se apreció variante patogénica en heterocigosis gen *JAG1*, c.734dup (p.Cys245Trpfs*6 con lo que se confirmó el diagnóstico de síndrome de Alagille).

Por los datos de colestasis se inició tratamiento con ácido ursodesoxicólico (20 mg/kg/día), vitaminas A, D, K y E y fórmula con triglicéridos de cadena media.

La paciente recibió tratamiento con Valganciclovir por un periodo de 6 meses. En la actualidad el paciente tiene un año y ha evolucionado favorablemente, se mantiene con tratamiento con ácido ursodesoxicólico y suplementación con vitaminas liposolubles.

Discusión

El síndrome de Alagille (SALG) se define como una escasez de conductos biliares intrahepáticos. La prevalencia de SALG se ha estimado en 1: 100,000 nacimientos vivos.¹

Para establecer el diagnóstico existen criterios mayores y menores.² Los criterios mayores son los siguientes:

1. Colestasis crónica asociada a escasez ductal o ausencia de ductus biliares intrahepáticos en la biopsia hepática.
2. Facies peculiar (hipertelorismo, frente amplia, mentón prominente, ojos hundidos, nariz bulbosa en silla o recta).
3. Anomalías vertebrales (vértebras en alas de mariposa).
4. Embriotoxon posterior.
5. Cardiopatía congénita, especialmente estenosis pulmonar periférica.

Nuestro caso presentaba una forma completa de síndrome

de Alagille al presentar todos los criterios mayores descritos. Confirmándose con la prueba genética, mutación en el gen *JAG1*, descrito como causa en un 98% de los casos. Un 2% corresponde a mutación en el gen *NOTCH2*.^{1,3}

Entre los criterios menores se encuentran: xantomas, retraso del crecimiento, infecciones pulmonares recurrentes, insuficiencia pancreática, hipotiroidismo, anomalías vasculares, anomalías en la voz, alteraciones neurológicas, hipogonadismo y pubertad retrasada, retraso mental y alteraciones renales.

Manifestaciones oftalmológicas

El hallazgo más frecuente es el embriotoxon posterior (78-89%), 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 descritas relacionadas al SALG lo son: microcornea, keratocono, distrofia macular congénita, cámara anterior superficial, exotropía, queratopatía en banda y cataratas.⁵

Anormalidades esqueléticas

Las vértebras en "alas de mariposa" en la radiografía antero-posterior, se observan en un 80% de los pacientes, ocasionadas por anomalías en la fusión del arco vertebral anterior. Las anomalías de segmentación vertebral ocurren en diversas enfermedades, pero, en este síndrome, son de apariencia simétrica.

No tienen repercusión clínica, aunque en raros casos pueden provocar un desplazamiento vertebral y compresión de la médula espinal. Se desconoce la incidencia en la población general, pero se sospecha que es baja.⁵

Manifestaciones hepáticas

El compromiso hepático se caracteriza por colestasis crónica en alrededor del 95% de los casos, mayoritariamente durante el periodo neonatal. En este caso debuto desde el periodo neonatal, sin embargo fue catalogada como hiperbilirrubinemia neonatal.

Existe hepatoesplenomegalia, hiperbilirrubinemia conjugada, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y ácidos biliares y enzimas hepáticas aumentados.^{4,5}

La enfermedad hepática se manifiesta típicamente con prurito intenso y xantomas desfigurantes. 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.⁵

El trasplante de hígado para ALGS tiene una tasa de supervivencia a 5 años del 80% y da como resultado recuperación de crecimiento en el 90% de las personas afectadas.^{2,5,7}

En el diagnóstico diferencial corresponde considerar las siguientes entidades: infecciones, enfermedades genético-metabólicas, atresia de vías biliares, causas idiopáticas. Las características faciales que permiten sospechar el diagnóstico no siempre son evidentes en las primeras semanas de vida, sin embargo, en este caso llamaba la atención su facie triangular con hipertelorismo.¹

El pronóstico de sobrevida en estos niños depende de las malformaciones renales y cardíacas asociadas, aunadas al grado de fibrosis que se presenta en estos pacientes.⁴

El tratamiento se basa en el manejo de la colestasis, estimular el flujo biliar, con el uso de citoprotectores como el ácido ursodesoxicólico. También se pueden usar otros coleréticos como colestiramina, fenobarbital y rifampicina en ciclos cortos. Se debe incluir soporte nutricional con dietas enriquecidas en triglicéridos de cadena media y vitaminas liposolubles (A, D, E y K).¹ La hipercolesterolemia no requiere tratamiento

dietético ni medicamentoso. Las estatinas deben ser reservadas para aquellos casos con xantomas debilitantes.⁵

Hay criterios que se han propuesto para trasplante hepático: signos de insuficiencia hepática o hipertensión portal severa, afección importante en la calidad de vida ocasionada por el prurito refractario a manejo médico, desnutrición. La mayoría de los casos no tratados evoluciona a la cirrosis y este hallazgo histopatológico es un signo de mal pronóstico. La sobrevida con lesiones cardíacas se reporta en 40%, mientras que 80% de los casos no las presenta.⁴

Conclusiones

El síndrome de Alagille es un trastorno multisistémico asociado con anomalías hepáticas, cardíacas, oculares, faciales, renales, nerviosas centrales y esqueléticas.

El manejo de estos pacientes debe ser realizado por un equipo multidisciplinario, que incluya especialistas en genética médica, gastroenterología, hepatología, nutrición, cardiología, oftalmología, nefrología. Un adecuado manejo de estos pacientes mejorará su pronóstico y su calidad de vida.

Referencias

1. Saleh M, Kamath BM, Chitayat D. Alagille syndrome: clinical perspectives. *Appl Clin Genet* 2016 Jun 30; 9:75-82. doi: 10.2147/TACG.S86420. eCollection 2016.
2. Ruiz MA, Michel F, Cervantes R, et al. Síndrome de Alagille: informe de 12 casos en el Instituto Nacional de Pediatría. *Rev Enfer Infec Pediatr*. 2007;21(81):13-7.
3. Ortega Pérez S, González Santana D, Ramos Varela JC, Cañizo Fernández D, Peña Quintana L. Síndrome de Alagille; una patología que tener en cuenta. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2017;19(75): 267-70.
4. Jiménez Jiménez JR, Castellanos Reyes K, Huerta Albarrán R et al. Case of Alagille's syndrome. *Rev Mex Pediatr*. 2007;74(4):152-157
5. Cioccaa M, Álvarez F. Alagille Syndrome. *Arch Argent Pediatr* 2012;110(6):509-515
6. Figiel SC, Franco A, Pucar D, Neal Lewis K, Roberts Lee J. Paucity of biliary ducts: A rare etiology of neonatal cholestasis. *J Radiol Case Rep* 2012 Feb;6(2):29-38. doi: 10.3941/jrcr.v6i2.892. Epub 2012 Feb 1.
7. Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*. 2012 Mar;20(3):251-7. doi: 10.1038/ejhg.2011.181. Epub 2011 Sep 21