

## Caso clínico

### Síndrome de Alagille y trasplante hepático

D. MATA ZUBILLAGA, C. IGLESIAS BLÁZQUEZ, B. HERRERO MENDOZA, C. RODRÍGUEZ FERNÁNDEZ,  
S. LAPEÑA LÓPEZ DE ARMENTIA

*Servicio de Pediatría y Neonatología. Complejo asistencial de León.*

#### RESUMEN

El síndrome de Alagille es una entidad infrecuente. Es un trastorno autosómico dominante, con gran penetrancia y expresividad variable. Se caracteriza por una hipoplasia de vías biliares intrahepáticas que puede manifestarse en el primer trimestre de vida. Se asocia a diversas manifestaciones clínicas (cardíacas, oftalmológicas, vertebrales, facies peculiar...). Presentamos el caso de un paciente que manifestó ictericia durante los primeros días de vida, siendo posteriormente diagnosticado del síndrome. Al año de vida se realizó trasplante, con buena respuesta clínica tras ser retransplantado por rechazo agudo. Tres años después presentó rechazo crónico, siendo sometido a tratamiento inmunosupresor, tras el cual precisó varios ingresos por neutropenia.

**Palabras clave:** Síndrome de Alagille; trasplante hepático; neutropenia; ictericia.

#### ABSTRACT

Alagille's syndrome in an uncommon disease. It is a dominant autosomal disorder with great penetrance and variable expressivity. It is characterized by intrahepatic biliary hypoplasia that may be seen in the first three months

of life. It is associated to diverse clinical manifestations (cardiac, ophthalmological, vertebral, characteristic facies, etc.). We present the case of a male patient who presented with jaundice during the first days of life, subsequently being diagnosed of the syndrome. At one year of life, a transplant was performed, with good clinical response after being retransplanted due to acute rejection. Three years later, he had chronic rejection, being subjected to immunosuppressant treatment, after which he required several admissions due to neutropenia.

**Key words:** Alagille's syndrome; hepatic transplantation; neutropenia; jaundice.

#### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Alagille es una entidad infrecuente. También denominado displasia arteriohepática, es un trastorno genético de transmisión autosómica dominante con expresividad variable y gran variabilidad fenotípica<sup>(1)</sup>. Es secundario a una alteración del desarrollo embriológico que afecta a estructuras dependientes del mesodermo<sup>(2)</sup>. Se caracteriza por hipoplasia de vías biliares intrahepáticas que se manifiesta como colestasis intrahepática crónica de posible

*Correspondencia:* Dr. Daniel Mata Zubillaga. Servicio de Pediatría y Neonatología. Complejo asistencial de León.  
C/ Altos de Nava, s/n. 24010 León.  
*Correo electrónico:* usisus@yahoo.es

© 2008 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

inicio en periodo neonatal. Otras malformaciones asociadas son fenotipo peculiar, anomalías cardíacas, defectos en los arcos vertebrales y anomalías oculares. Se ha calculado una prevalencia de 1 de cada 70.000 nacidos vivos<sup>(3)</sup>. El único tratamiento curativo es el trasplante hepático.

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un paciente varón que nació por parto eutócico tras una gestación de 38 semanas que transcurrió sin incidencias. Los padres estaban sanos y era el primer hijo de ambos. El peso de recién nacido fue 2.520 g, la talla 45 cm y el perímetro cefálico 32 cm. En una primera exploración física se observó leve ictericia y soplo cardíaco sistólico II/VI en borde esternal izquierdo, junto a un fenotipo peculiar, en que destacaba la frente prominente y la tendencia de ojos en sol poniente. Permaneció ingresado por presentar un aumento progresivo de la ictericia, paralelo a las cifras de bilirrubina total y directa (Fig. 1). En la ecocardiografía se apreció la persistencia del ductus arterioso y en la gammagrafía hepática la obstrucción total de vías biliares. Se realizó colangiografía de vías biliares, no objetivándose paso de contraste hacia hígado ni intestino. No se encontraron conductillos biliares en la biopsia hepática. No se apreciaron alteraciones en la vesícula biliar. Se realizó entonces el diagnóstico de síndrome de Alagille. El tratamiento pautado en ese momento constaba de bicarbonato, trimetoprim-sulfametoxazol, polivitamínico, vitamina D<sub>3</sub>, vitamina E y vitamina K<sub>1</sub>. Posteriormente se añadieron enzimas pancreáticas.

A los 14 meses de edad se realizó trasplante hepático de donante vivo. Presentó rechazo agudo por trombosis arterial, y requirió retrasplante con injerto entero. Se obtuvo buena respuesta y función normal en posteriores revisiones. Desde entonces se sometió a tratamiento inmunosupresor con tacrolimus, fludrocortisona y metilprednisolona. El resto del tratamiento comprendía bicarbonato, hidróxido de aluminio, dipiridamol, trimetoprim-sulfametoxazol, aciclovir y domperidona.

A los 4 años y 5 meses se realizó adenoidectomía, amigdalectomía y miringotomía media. En ese momento la función hepática seguía siendo normal desde el trasplante, y el paciente presentaba un fenotipo compatible con el síndrome de Alagille.

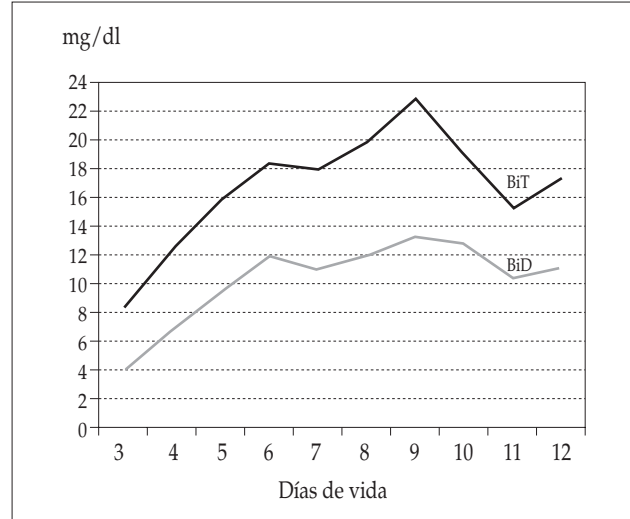


Figura 1. Cifras de bilirrubina en los primeros días de vida.

Dos meses después fue ingresado por prurito generalizado, observándose coloración ictericia. Permaneció ingresado 6 semanas y finalmente fue diagnosticado de rechazo de trasplante hepático.

Una semana tras el alta acudió a urgencias por ictericia intensa y prurito, junto con febrícula; en el hemograma se observó una cifra de neutrófilos de 300/mm<sup>3</sup>, siendo ingresado por presentar neutropenia severa. Cinco meses después acudió a urgencias por fiebre, vómitos, diarrea e hiporexia; en el hemograma se observó una cifra de neutrófilos de 200/mm<sup>3</sup>, siendo ingresado nuevamente por neutropenia severa. En ambos casos permaneció ingresado, observándose una elevación progresiva de la cifra de neutrófilos en los controles analíticos. Se achacó la neutropenia al tratamiento inmunosupresor a que era sometido el paciente y no se consideró una complicación del trasplante.

Actualmente se encuentra asintomático. Tras haber sido dado de alta hace 18 meses no ha vuelto a requerir ingreso.

## COMENTARIOS

El síndrome de Alagille suele debutar entre el segundo y tercer mes de vida<sup>(1)</sup>. Puede manifestarse en los primeros días de vida, y es preciso hacer un diagnóstico rápido. El gen más frecuentemente alterado es el JAG I, localizado

TABLA I. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE ALAGILLE.

Tipo	Entidades
<i>Hepáticas</i>	Colestasis, prurito, fallo cardiaco progresivo, cirrosis
<i>Cardíacas</i>	Estenosis pulmonar, tetralogía de Fallot, CIA, CIV, estenosis aórtica, coartación de aorta
<i>Oftálmicas</i>	Embriotoxón posterior, anillo de Schwalbe prominente
<i>Esqueléticas</i>	Vértebras en mariposa (en columna dorsal)
<i>Faciales</i>	Hipertelorismo
<i>Otras</i>	Anomalías renales funcionales o estructurales Insuficiencia pancreática Fallo de medro Retraso mental Accidente cerebrovascular Retraso puberal Hiperlaxitud articular Craneosinostosis Pseudohermafroditismo masculino

en el cromosoma 20. Otros son SERPINA1, ATP8B1, ABCB11 o ABCB4. Todos ellos pueden ser detectados mediante el empleo de sondas génicas<sup>(4)</sup>, lo cual facilita mucho el diagnóstico. Se han descrito hasta 53 mutaciones. Aunque la penetrancia del síndrome es del 96%, la expresividad del síndrome es muy variable, pudiendo no manifestarse<sup>(3)</sup>.

Los criterios diagnósticos<sup>(1)</sup> son: hallazgo histológico de una notoria disminución de los conductos y tres de los cinco datos clínicos: colestasis, anomalías cardíacas (atresia pulmonar), anomalías esqueléticas (vértebras de "mariposa"), anomalías oftálmicas (embriotoxón posterior) y rasgos faciales (frente prominente, hipertelorismo, ojos profundos, puente nasal amplio, maxilar inferior pequeño con mentón prognata).

Los síntomas más importantes son los relacionados con la agenesia de vías biliares intrahepáticas. Existe gran cantidad de malformaciones a las que se puede asociar, como a pseudohermafroditismo masculino, descrito recientemente en la literatura nacional<sup>(2)</sup> (Tabla I). La mortalidad es aproximadamente del 10%, causada por fallo cardiaco o fallo hepático severo<sup>(3)</sup>.

La respuesta al trasplante hepático suele ser favorable. Dicha técnica es actualmente una opción notablemente segura en niños<sup>(5)</sup>. Los problemas quirúrgicos y las complicaciones vasculares y biliares tienen un efecto adverso directo en la supervivencia vida del paciente y del injerto<sup>(6)</sup>. En la evolución posterior de los niños afectados de esta entidad y trasplantados, los problemas más frecuentes son los relaciona-

dos con la inmunosupresión. No ha sido descrita neutropenia secundaria al propio síndrome. Se plantea un reto terapéutico a la hora de mantener un buen equilibrio entre la presencia de rechazo por defecto de dicha inmunosupresión y de problemas infecciosos de repetición por exceso de la misma. El niño trasplantado requiere cuidados permanentes y tratamiento de por vida.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez Jiménez JR, Castellanos Reyes K, Huerta Albarrán R, Edith Justiniani Cedeño N, Yáñez López MP y Sierra Tortolero A. Un caso del síndrome de Alagille. *Rev Mex Pediatr* 2007; 74: 152-7.
2. Monné Gelonch R, Carretero JM, Pérez-Vidal MT y Closa Monasterolo R. Síndrome de Alagille asociado a pseudohermafroditismo masculino. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60: 479-87.
3. Pagon RA, Cassidy SB, Bird TC, Dinulos MB, Feldman GL, Smith RJH, et al. Alagille syndrome. *Gene Reviews* 2007. [www.genetests.org](http://www.genetests.org)
4. Cong Liu, Aronow BJ, Jegga AG, Wang N, Miethke A, Mourya R y Bezerra JA. Novel resequencing chip customized to diagnose mutations in patients with inherited syndromes of intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 2007; 132: 119-126.
5. Broering DC, Kim JS, Mueller T, et al. One hundred thirty-two consecutive pediatric liver transplants without hospital mortality. Lessons learned and outlook for the future. *Ann Surg* 2004; 240: 1002-12.
6. Cuarterolo M, Ciocca M, López S, et al. Evolución de niños post-trasplante hepático luego del primer año de sobrevida. *Medicina (B Aires)* 2005; 65: 402-8.