

SINDROME DE ALAGILLE: Dos Casos en Hermanos

Dr. Héctor Rincones
Dr. Jesús Contreras
Dra. Janina de Rincones

RESUMEN

Se presentan dos casos de Síndrome de Alagille. Se describen las principales manifestaciones del cuadro, haciendo hincapié sobre los signos y síntomas dermatológicos, los cuales, a menudo son mencionados someramente en la mayoría de las publicaciones.

SUMMARY

Two cases of Alagille Syndrome, are reported. Their cutaneous manifestations and the peculiar characteristics of the reported cases are discussed.

PALABRAS CLAVES: Displasia arterio-hepática. Conductos biliares interlobulillares. Signos y síntomas dermatológicos.

CONSIDERACIONES GENERALES

Las enfermedades del hígado en los niños, comprenden un grupo único y complejo de trastornos médicos y quirúrgicos. Los errores congénitos del metabolismo, el daño hepatocelular de etiología obscura ("hepatitis de células gigantes", "Síndrome de Reye") y enfermedades inflamatorias inducidas por virus, son las principales categorías de condiciones no quirúrgicas del hígado, en la infancia. Los niños afectados, a menudo presentan en los primeros meses o años de la vida, hepatomegalia y/o hiperbilirrubinemia conjugada persistente en el caso de la "hepatitis de células gigantes" o de una de las diferentes enfermedades metabólicas, p. ej.: deficiencia de alfa-1-antitripsina. La acumulación de bilis en los hepatocitos, canalículos y ductos de los espacios porta, es evidencia de una anomalía en la excreción de bilis, la cual, morfológicamente se conoce con el nombre de COLESTASIS.

Hay muchas causas de colestasis en niños, las cuales van desde varios errores congénitos del metabolismo, hiperalimentación oral total, hasta disrupción en la continuidad anató-

mica de los ductos biliares extrahepáticos, como en la atresia biliar extrahepática. Una historia clínica cuidadosamente documentada y datos de laboratorio confiables, son especialmente importantes cuando colestasis es el principal hallazgo histológico.

Los Síndromes Colestáticos con reducción del número de ductos interlobulillares se refieren como atresia biliar intrahepática, hipoplasia ductal hepática o "escasez de los ductos biliares intrahepáticos". Hay dos categorías clínico-patológicas de "escasez de los ductos biliares intrahepáticos": Estructural y No Estructural. El tracto biliar extrahepático está presente en ambos tipos, si bien se debe tener presente que el conducto hepático común y la vesícula, a menudo aparecen pequeños o "hipoplásicos", pero por lo demás, son normales. Los síndromes colestáticos intrahepáticos estructurales están separados en tipo sindrómico y no sindrómico. La Displasia Arteriohepática (SINDROME DE ALAGILLE) (1) es la principal forma sindrómica de colestasis intrahepática. Un modo autosómico dominante fue demostrado en una familia (2). Estos niños tienen múltiples anomalías, incluyendo defectos en los arcos vertebrales, facies típica, estenosis pulmonar, retardo mental e hipogonadismo.

La ictericia y la hepatomegalia están presentes en el período neonatal. Se ha reportado (3), elevación del colesterol sérico, de los triglicéridos y de los precursores del ácido cólico. Dahms y colaboradores comentan acerca de la presencia de una "lipidosis renal, con unos depósitos inusuales de lípidos en las membranas glomerulares", en un niño que desarrolló insuficiencia renal. Microscópicamente, lo más resaltante de la biopsia hepática es la reducción, pero no la ausencia absoluta, de conductos biliares interlobulillares y espacios porta disminuidos.

Estudios cuantitativos han demostrado que la mitad del número normal de espacio porta y de conductos biliares intrahepáticos, están presentes. Un estudio longitudinal de seis niños hecho por Dahms y colaboradores (3) reveló la presencia de conductos biliares interlobulillares en tres niños, pero hubo una pérdida progresiva de estas estructuras en biopsias subsecuentes, sugiriendo una destrucción continua. Como factores etiológicos han sido sugeridos infecciones virales congénitas o connatales, rubéola primaria o un defecto en la secreción de bilis. En adición a la colestasis intracelular e intracanalicular, transformación de células gigantes, proliferación pseudoaci-

nar, degeneración hepatocelular, hematopoyesis extramedular, fibrosis e inflamación portal, son los otros hallazgos histológicos menos constantes. Algunos de ellos sólo están presentes en el hígado del recién nacido. Las variaciones microscópicas son adscritas a la edad y duración de la enfermedad. La inflamación y la fibrosis son menos severas en el Tipo Síndromico lo cual puede explicar en parte la larga sobrevida en comparación con algunos de los cuadros de colestasis No Síndromicos. La inflamación usualmente se resuelve, pero la fibrosis portal progresa a cirrosis, con el eventual desarrollo de hipertensión portal e insuficiencia hepática en un período de una a dos décadas. Una evolución clínica lenta es característica de los síndromes colestáticos intrahepáticos, en contraste con la atresia biliar extrahepática.

El conjunto de signos y síntomas que constituyen el denominado SINDROME DE ALAGILLE, fue descrito en 1975 por el Dr. Daniel Alagille, quien reportó la presencia en varios pacientes de hipoplasia ductual hepática asociada con facies característica, anomalías en vértebras, corazón y otros órganos (1). A partir de esa fecha se han reportado nuevos casos de la enfermedad, estando el total en una cifra alrededor de los 150.

El propósito del presente Trabajo es el de presentar dos nuevos casos, en dos hermanos, haciendo hincapié en los signos y síntomas cutáneos, los cuales, a menudo se mencionan someramente en los reportes de la literatura, tal vez por no ser hechos por Dermatólogos (4), cuando en realidad, por ser llamativos, de fácil obtención y constituir un importante motivo de consulta, sirven para un diagnóstico y tratamiento tempranos de este Síndrome, haciendo muchas veces innecesario el despistaje de otros cuadros de características algo similares (5, 6, 7, 8, 9).

PRESENTACION DE CASOS

Caso No 1

H.C. NO 01-08-07.

Se trata de un paciente, de sexo masculino, de 16 años de edad, natural y procedente del medio rural (Isla



Foto Nº 1. Paciente número uno. Nótese la facies característica, la prominencia e hiperpigmentación frontal y el "lanugo" en la cara.

Apurito), quien acude a consulta en el Servicio de Dermatología del Hospital "Dr. Pablo Acosta Ortiz" de San Fernando de Apure, el 30/1/84, por presentar prurito generalizado e ictericia. Según su padre, la enfermedad del paciente comenzó desde el nacimiento bajo la forma de ictericia precoz,

para la cual recibió tratamiento que no precisa. A los cuatro años fue hospitalizado por crisis icterica, edema, prurito generalizado y sospecha de glomerulonefritis. Egresó por mejoría con controles periódicos por la Consulta Externa de Pediatría, siempre con exacerbaciones y remisiones de la icteri



Foto Nº 2. Detalle de la frente del mismo paciente. Destacan las excoriaciones e hiperpigmentación frontal. Obsérvese el tinte icterico en escleróticas.



Foto N° 3. Lesiones a nivel de pliegues de flexión de codos.



Foto N° 4. Acercamiento en pliegue de flexión de codo derecho donde se aprecia la Acanthosis Nigricans.

cia, el prurito y hepatomegalia moderada; para el momento de la consulta en Dermatología, presentaba déficit pondero-estatural marcado, cabello seco y quebradizo, de aspecto pajoso, prominencia de la región frontal con hiperpigmentación grisácea a ese nivel, hipertelorismo moderado, nariz aguileña; presencia de una especie de lanugo en la piel de la cara. Hiperqueratosis e hiperpigmentación a nivel de comisuras labiales, surcos nasoge-

sia de la placa de hiperqueratosis presente en antebrazo izquierdo y se envió a Patología con el diagnóstico de Acanthosis Nigricans, lo cual fue corroborado por el estudio histopatológico. El examen cardiopulmonar no reveló ninguna alteración, así como tampoco, los estudios radiológicos practicados a nivel de columna. El examen oftalmológico reportó tinte icterico conjuntiva) y embriotoxon anterior bilateral.

Paciente femenino, de 5 años de edad, hermana del paciente número uno, traída a consulta al Servicio de Dermatología por primera vez el 9/2/84, por presentar prurito generalizado, engrosamiento de la piel de palmas y plantas. Al examen presentaba tinte icterico en conjuntiva ocular y en el tegumento, prurito generalizado constante, evidenciado por el rascado continuo de la paciente; cabello ralo, quebradizo y seco. Promi-



Foto N° 5. Lesiones incipientes de Acanthosis Nigricans en la nuca.



Foto N° 6. Genitales bipotróficos del Paciente N° 1. Ausencia de vello pubiano a los 16 años.

nianos y región infraóptica, así como también en el cuello, axilas y pliegues de flexión de codos y rodillas. Se observó también, hiperqueratosis palmo-plantar y braquidactilia bilateral. En abdomen, presentaba discreta hepatomegalia con un borde hepático palpable a dos centímetros debajo del reborde costal derecho, de superficie lisa y consistencia firme. Genitales hipotróficos, no acordes con la edad cronológica, ausencia de caracteres sexuales secundarios. Se tomó biop-

Fue referido al Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas en donde se hizo el diagnóstico de Síndrome de Alagille y se le indicó el tratamiento habitual (4) a base de Colestiramina (Questran (9)), el cual ha seguido en forma irregular, presentando crisis de ictericia y prurito varias veces hasta la fecha.

Caso N° 2

H.C.: 06-11-36.

nencia frontal y engrosamiento de la piel de palmas y plantas, así como también, en los pliegues de flexión de codos y rodillas. En abdomen, hepatomegalia de 6 cm por debajo del reborde costal derecho, borde firme ligeramente doloroso a la palpación. El examen oftalmológico reveló la presencia de embriotoxon anterior bilateral.

Ambos pacientes permanecen actualmente con exacerbaciones y remisiones de las crisis de ictericia y prurito; todos los hallazgos dermatológi-

cos invariables o con tendencia a la intensificación.

COMENTARIOS

En la TABLA I se encuentran enunciados algunos de los hallazgos más frecuentes desde el punto de vista estadístico, los cuales constituyen la base fundamental del diagnóstico de esta rara enfermedad. De su análisis se desprende, que los pacientes objeto de

TABLA I (3)	
Criterios mayores	Anormalidades menos frecuentes
1) Colestasis crónica.	1) Retardo del crecimiento.
2) Facies característica.	2) Compromiso glomerular renal.
3) Anomalías cardiovasculares.	3) Retardo mental.
4) Defectos en los arcos vertebrales.	4) Anormalidades esqueléticas.
5) Embriotoxon.	5) Alteraciones de la voz.



Foto N° 7. Cara palmar de las manos del paciente N° 1. Se aprecia el engrosamiento epidérmico y la braquidactilia.

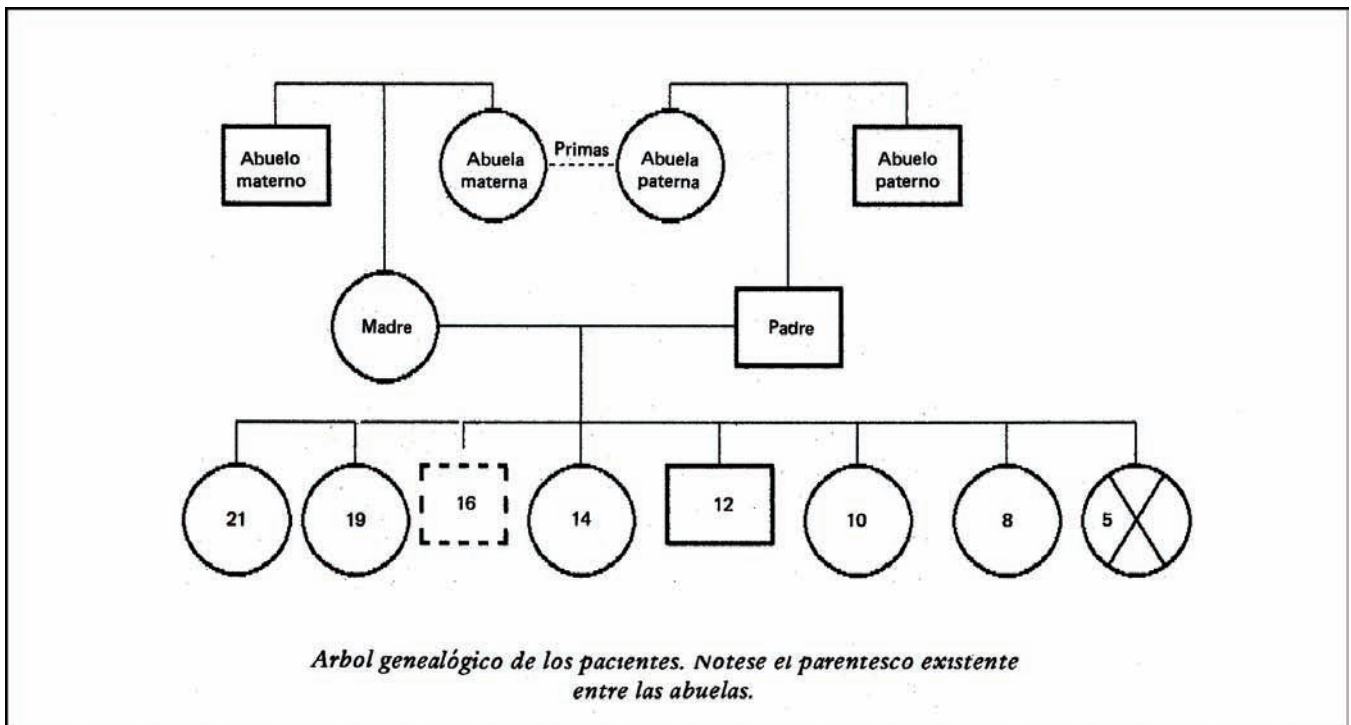


Foto No 8. Cara dorsal de mano derecha del mismo paciente. Nótese el engrosamiento de la piel y la braquidactilia.

la presentación, reúnen criterios suficientes para ser catalogados como dos nuevos casos de SINDROME DE ALAGILLE. Desafortunadamente hasta

ahora es muy poco lo que se puede hacer en pro de la curación de estos pacientes, sin embargo, dado el carácter genético de esta Enfermedad (fig. 1),

es posible que en un futuro podamos hacer mucho para evitar su aparición. Insistimos en llamar la atención sobre los signos y síntomas dermato-



lógicos, los cuales, como se ve, no son tomados muy en cuenta a la hora de considerar las características de los pacientes que presentan el Síndrome. La genealogía de estos dos casos muestra (fig. 1) aparte del carácter hereditario de la Enfermedad, la forma recesiva de transmisión y la consanguinidad de los padres. Por ello es importante profundizar los estudios genéticos de los pacientes, para así dilucidar fehacientemente el origen de esta Enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Alagille, D., Odievre, M., Gautier, M. and Dommergues, J.P.: Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental and sexual development, and cardiac murmur. *J. Pediatr.* 86: 63-71, 1975.
2. Berman, M.D., Ishak, K.G., Schaefer, E.J., et al.: Syndromic hepatic ductular hypoplasia (arteriohepatic dysplasia). A clinical and hepatic histological study of three patients. *Dig. Dis. Sci.* 26: 485, 1981.
3. Dahms, B.B., Petrelli, M., Wyllie, R., et al.: Arteriohepatic dysplasia in infancy and childhood: a longitudinal study of six patients. *Hepatology.* 2350, 1982.
4. Dehner, L.P.: *Pediatric Surgical Pathology.* 2nd Edition. Williams and Wilkins. Baltimore. 1987.
5. Braverman, I.M.: *Skin Signs of Systemic*



Foto Nº 9. Paciente Nº 2. Destacan la prominencia frontal, el "lanugo" y el tinte icterico conjuntival.

Diseases. 2nd Edition. Saunders Company. Philadelphia, 1981.

6. Alagille, D., Estrada, A., Hadchouel, M., Gautier, M., Odievre, M. and Dommergues, J.P.: Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille Syndrome or arteriohepatic dysplasia): Review of 80 cases. *J. Pediatr.* 110: 2, 195-200, 1987.
7. Calva-Rodríguez, R., Valencia-Mayoral,

P.: Síndrome de Alagille. A propósito de un caso. *Bol. Méd. Hosp. Infant. Méx.* 45: 2, 1988.

8. Cabrera-Muñoz, M. de L., Valencia-Mayoral, P.: Síndrome de Alagille. Editorial Bol. Méd. Hosp. Infant. Méx. 45: 2, 1988.

9. Alagille, D.: Comunicación personal. Junio, 1989.



**Sociedad Venezolana
de Dermatología**

XXVI REUNION ANUAL DE LAS SOCIEDAD VENEZOLANA DE DERMATOLOGIA

13 al 17 de noviembre de 1990

Lugar: Hotel Caracas Hilton, Caracas