

Trasplante hepático en paciente con síndrome de Alagille
Hepatic transplant in patients with Alagille syndrome

Norlan Bressler Hernández^I, Hanoi Hernández Rivero^{II}, Sheyla Moret Vara^{II}, Janet Domínguez Cordobés^{III}, Marcia Samada Suárez^{IV}, Alejandro Roque Valdés^V, Geidy Leal Alpízar^{VI}.

I Especialista de I Grado en Cirugía General. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

II Especialista de I Grado en Cirugía General. Instructor. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

III Especialista de I y II Grado en Cirugía General. Profesor Auxiliar. Investigador Agregado. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

IV Especialista de I y II Grado en Gastroenterología. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor Titular. Investigador Titular. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

V Especialista de I Grado en Medicina Interna. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

VI Especialista de I Grado en Medicina Intensiva. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El síndrome de Alagille es un trastorno genético cuya manifestación fundamental es una colestasis crónica, ocasionada por una hipoplasia de las vías biliares intrahepáticas, se asocia a malformaciones congénitas renales, cardíacas y esqueléticas, con un fenotipo característico. En Estados Unidos, se le atribuye una incidencia de 1:100000 nacidos vivos. La lesión histológica está dada por una

reducción en la relación entre el número de conductos biliares y el de los espacios porta. Las indicaciones para el trasplante en los pacientes con síndrome de Alagille se reportan como complejas y polémicas, se ubica entre las cinco primeras causas de trasplante hepático en niños y se recomienda cuando no se controla la colestasis con tratamiento médico, prurito incontrolable, osteopenia, fracturas espontáneas, hipertensión portal con várices, cirrosis o ascitis de difícil control. En adultos, los reportes son muy escasos.

Palabras clave: síndrome de Alagille, colestasis crónica, trasplante hepático.

ABSTRACT

The Alagille syndrome is a genetic dysfunction whose main manifestation is a chronic cholestasis caused by a hypoplasia of the intrahepatic bile ducts, also associated to renal, heart, skeletal congenital malformations and a peculiar phenotype. In the United States, it is assigned an incidence of 1:100000 in alive newborns. The histological lesions are described as a reduction in the relationship between the number of bile ducts and portal tracts. The indications for a transplant in patients with Alagille syndrome are reported as complex and polemic, located among the first five causes of hepatic transplant in children, and it is recommended when there is no medical control and treatment of the cholestasis and may appear an uncontrolled pruritus, osteopenia, spontaneous fractures, portal hypertension with varixes, cirrhosis or uncontrolled ascites.

Key words: Alagille syndrome, chronic cholestasis, hepatic transplant.

INTRODUCCIÓN

Conocida como displasia arterio-hepática o síndrome de Watson-Alagille, la enfermedad fue descrita por Daniel Alagille en 1969 y es la principal forma sindrómica de colestasis intrahepática crónica, caracterizada por la hipoplasia de la vía biliar intrahepática⁽¹⁻³⁾. Es una colestasis de origen congénito debido a una alteración del gen jagged 1 localizado en el cromosoma 20: este gen, está implicado en la diferenciación celular a través de su interacción con notch 2, otro gen ubicado en la membrana del hepatocito, siendo responsables de las

malformaciones y alteraciones que se presentan (trastorno en la formación de ductos, ramificación y desarrollo desde el centro a la periferia del hígado). Existen más de 430 diferentes mutaciones y en el 60 % de los casos no hay herencia, son mutaciones *de novo*. Este síndrome se caracteriza por una hepatopatía crónica, acompañada de gran prurito, con niveles de colesterol muy elevados y una gamma-glutamyltransferasa (GGT) incrementada; acompañado de otros criterios como facies característica (frente amplia, hipertelorismo), cardiopatía (estenosis de las pulmonares), vértebras en alas de mariposa y embriotoxón posterior. Además de anomalías vasculares, cerebrales, alteración psíquica y cambios de voz semejantes a los de la adolescencia. En la biopsia se observa escasez de los ductos interlobulares a nivel de los espacios porta^(4,5).

DESARROLLO

Caso clínico

Paciente masculino de 38 años de edad con antecedentes de colestasis neonatal y diagnóstico de síndrome colestásico crónico desde los tres años de vida. A los cinco años, debido a las dificultades de su desarrollo escolar y a la presencia de determinados signos como: embriotoxón posterior, facies con mentón puntiagudo, pómulos salientes, globos oculares hundidos, crisis recurrentes de prurito y biopsia con hallazgos característicos, se planteó el diagnóstico de síndrome de Alagille.

Posteriormente el paciente desarrolló una cirrosis hepática secundaria con descompensaciones periódicas que requirieron reiterados ingresos. En mayo de 2013 el paciente ingresó por cuadro de ascitis y encefalopatía grado I-II, se estudió por protocolo de trasplante hepático y se incluyó en la lista de espera. En diciembre reingresó por agudización del cuadro clínico de encefalopatía (grado III-IV) y coagulopatía severa por insuficiencia hepática, fue necesario su ingreso en la UCI, a los tres días se le realizó el trasplante ortotópico de hígado.

La hepatectomía fue realizada por técnica de Piggy Back, anastomosis suprahepática-cava con sutura de Prolene 4-0 (aguja negra), anastomosis portal termino-terminal con Prolene 5-0 dejando factor de crecimiento de Starzl, reperusión del injerto, con posterior sutura de la arteria hepática del donante al

tronco de la arteria gastroduodenal del receptor, con sutura Prolene 6-0. Colédoco-coledocostomía termino-terminal con sonda en T de Kher y sutura continua, se dejan dos drenajes de silicona intraabdominales.

En Cuba, no se encontró la referencia de otro paciente con diagnóstico de síndrome de Alagille y trasplante hepático con más edad, que el que se presenta en este reporte, constituyendo así, el paciente con más sobrevivida de esta enfermedad y trasplante hepático de más de un año de evolución con función normal del injerto.

DISCUSIÓN

El síndrome de Alagille es una enfermedad genética que se transmite con herencia autosómica dominante y produce anomalías de gravedad variable en diferentes órganos y sistemas. Es ocasionado por una alteración en el cromosoma 20, en el que se afectan los genes jagged 1(89 %-90 %) y notch 2(1 %-2 %), responsables de la variabilidad de los hallazgos fenotípicos⁽⁶⁾. Como refiere la bibliografía consultada, el paciente presenta las primeras manifestaciones clínicas en la niñez, con síntomas relacionados con la colestasis (íctero, acolia y coluria)⁽⁴⁻⁶⁾. Alagille formuló los criterios diagnósticos aún vigentes en nuestros días^(1,6):

1. El hallazgo histológico de una notoria disminución de los conductos biliares intrahepáticos.

2. La presencia de 3 de 5 de los datos clínicos siguientes:

Colestasis. Anomalías cardíacas. Anomalías esqueléticas (trastornos de fusión vertebral). Anomalías oftálmicas (embriotoxón posterior). Rasgos faciales característicos.

Se describe la triada de colestasis, estenosis pulmonar y facies característica para hacer el diagnóstico, a estos hallazgos se agregan la presencia de alteraciones renales, pancreáticas y neurovasculares como elementos secundarios⁽⁷⁾. Actualmente, se ha modificado el diagnóstico limitándose a la presencia de dos criterios, cuando el paciente tiene historia familiar anterior de síndrome de Alagille^(7,8).

El paciente que se presenta no tenía anomalías cardíacas, lo que favoreció que alcanzara la adultez con una evolución prolongada de la enfermedad.

El trasplante hepático se realiza como tratamiento a estos pacientes cuando existe la evidencia o signos de insuficiencia hepática, hipertensión portal, afectación importante de la calidad de vida ocasionada por prurito refractario a manejo médico, así como desnutrición proteico energética severa⁽⁹⁾. El trasplante llega a ser necesario en un 21 % de los pacientes, con una supervivencia al año del 79% y de 60 % a los veinte años^(10,11). Las derivaciones biliodigestivas constituyen un método resolutorio antes del trasplante en pacientes que aún no presentan cirrosis hepática, esto se realiza generalmente en niños que no resuelven con el tratamiento médico⁽¹²⁾.

CONCLUSIONES

El síndrome de Alagille se ubica entre las cinco primeras causas de trasplante hepático en niños, en adultos no es una causa frecuente y se recomienda cuando la colestasis no se controla con un tratamiento médico adecuado y aparecen efectos secundarios como prurito incontrolable, osteopenia, fracturas espontáneas, hipertensión portal con várices, cirrosis o ascitis de difícil control. En este caso, la insuficiencia hepática por cirrosis, la presencia de encefalopatía hepática grado III-IV, colocaron al paciente en situación de emergencia, logrando realizar el procedimiento con evolución satisfactoria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Dommergues JP. Syndromic paucity of interlobular bile ductus (Alagille syndrome or arteri hepatic dysplasia): Review of 80 cases. *J Pediatr*. 1987;110(2):195-200.
2. Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome. *Med. Genet*. 1997;34(2):152-57.
3. Watson GH, Miller V. Arteriohepatic dysplasia: familiar pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease. *Arch Dis Child*. 1973;48(6):459-66.
4. Schwartz R, Rehder K, Parsons DJ, Morrell DS. Intense pruritus and failure to thrive in Alagille síndrome. *J. Am. Acad Dermatol*. 2008;58(Suppl 2):9-11.

5. 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(2):434-40.
6. Benchimol EI, Walsh CM, Ling SC. Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice. Test at two weeks. *Can Fam Physician*. 2009;55(12):1184-92.
7. Hermeziu B, Sanlaville D, Girard M, Léonard C. Heterozygous bile salt export pump deficiency: a possible genetic predisposition to transient neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;42(1):114-6.
8. Ciocca M, Álvarez F. Colestasis neonatal transitoria. *Arch Argent Pediatr*. 2011; 109(2):163-6.
9. Arocena E, Machado K, Pérez M C, Montano A. Síndrome de Alagille. A propósito de un caso. *Arch Pediatr Urug*. 2010;81(3):158-62.
10. Spinner N, Krantz I, Kamath B. Alagille Syndrome [homepage en Internet]. Gene reviews; may 19 2000 [citado 3 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/GeneTests>
11. Kamath BM, Schwarz KB, Hadzic N: Alagille syndrome and liver transplantation. *J. Pediatr Gastroenterol. Nutr*. 2010;50(1):11–15.
12. Englert C, Grabborn E, Burdelski M, Ganschow R. Liver transplantation in children with Alagille syndrome: Indications and outcome. *Pediatr Transplant*. 2006; 10(2):154-58.

Recibido: 26 abril de 2016

Aceptado: 18 de junio de 2016

Dr. Norlan Bressler Hernández. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas.
Calle 216 y 11B, Siboney, Playa. La Habana, Cuba.

Correo electrónico: nbressler@infomed.sld.cu