

INCLUYE
VERSIÓN
DIGITAL

Álvarez • Ciocca • Ramonet

Hepatología para Pediatras

*Guía práctica para el manejo
clínico*



SLAGHNP
SOCIEDAD LATINOAMERICANA
de Gastroenterología,
Hepatología & Nutrición Pediátrica

EDITORIAL MEDICA
panamericana

SECCIÓN

II

ENFERMEDADES COLESTÁSICAS

SECCIÓN

II

ENFERMEDADES COLESTÁSICAS

- 5 Colestasis neonatal transitoria – 39**
Mirta Ciocca y Fernando Álvarez
- 6 Atresia biliar – 44**
Margarita Ramonet
- 7 Síndrome de Alagille – 53**
María Soiaegui
- 8 Colestasis intrahepática familiar progresiva – 59**
Marcela A. Galoppo
- 9 Defectos de la síntesis de los ácidos biliares – 67**
Fernando Álvarez
- 10 Diagnóstico diferencial de las colestasis – 73**
Fernando Álvarez y Carola López Nebel
- 11 Tratamiento de la colestasis en pediatría – 81**
María Camila Sánchez

CAPÍTULO

5

COLESTASIS NEONATAL TRANSITORIA

MIRTA CIOCCA Y FERNANDO ÁLVAREZ

CONTENIDOS

Introducción
Fisiopatología

Diagnóstico
Conclusiones

OBJETIVOS

- Las manifestaciones clínicas de toda colestasis neonatal deben ser reconocidas por los padres, neonatólogos y pediatras vinculados o en contacto con el paciente.
- La detección y el diagnóstico de certeza deben ser tempranos.
- El algoritmo diagnóstico debe ser factible, rápido y sistemático.

INTRODUCCIÓN

La colestasis se define como la alteración del flujo biliar normal, secundaria a anomalías estructurales o moleculares del hígado o del tracto biliar.

La ictericia colestásica durante los primeros meses de vida se denomina colestasis neonatal (CN) y traduce la exteriorización clínica de entidades diferentes: infecciones, enfermedades genético-metabólicas, atresia biliar (AB), y otras debidas a causas desconocidas o idiopáticas (sin diagnóstico etiológico).

Antes del año 1970, la mayoría de los pacientes con CN (65%) pertenecían al grupo de las idiopáticas. A fines de la

década de 1980, numerosas CN idiopáticas fueron asociadas con factores capaces de alterar la perfusión o la oxigenación hepática (hipoxia, isquemia) o hepatotóxicos (alimentación parenteral). En la última década, gracias a los avances en bioquímica y biología molecular, se ha revolucionado nuestro abordaje de los pacientes con CN. Esta nueva realidad ha permitido identificar nuevas enfermedades hepáticas de origen genético, lo que ha reducido notablemente el grupo de las causas idiopáticas de CN (15%), a expensas de un incremento de las causas genéticas en los centros de alta complejidad. En las maternidades o centros maternoinfantiles, la colestasis idiopática sigue siendo el primer diagnóstico.

FISIOPATOLOGÍA

En el neonato existe una predisposición para desarrollar colestasis, condicionada por la inmadurez de los mecanismos involucrados en la formación de bilis. Esta situación se verá notablemente acentuada en los prematuros.

El hígado neonatal inmaduro presenta las siguientes características:

- Produce un amplio espectro de ácidos biliares atípicos, a través de vías alternativas de síntesis de estos. Por este motivo, las concentraciones de ácidos biliares séricos, tanto en ayunas como posprandiales, son significativamente mayores que las detectadas en niños mayores y semejantes a las obtenidas en pacientes con colestasis. Esto es también una consecuencia de la disminución de la capacidad de captación en la membrana basolateral de los hepatocitos. Estas concentraciones elevadas persisten durante los primeros 4-6 meses de vida, lo cual contribuye a la disminución del flujo biliar y a una circulación enterohepática incompetente.
- Presenta una mayor susceptibilidad a las agresiones infecciosas o metabólicas, las cuales producen alteración de los mecanismos de biotransformación intracelular, transporte y recirculación enterohepática de los ácidos biliares.

Frente a estas circunstancias, observamos un estado de "colestasis fisiológica", con un aumento de la cantidad total circulante, reducción de la concentración duodenal y la reabsorción intestinal de ácidos biliares.

DIAGNÓSTICO

La presencia de ictericia como único signo clínico durante el período neonatal suele ser subestimada tanto por la familia del niño como por el equipo de salud encargado de su atención. Esta eventualidad obedece a los siguientes factores:

- El niño se encuentra en muy buen estado general; por lo tanto, el cuadro se interpreta como ictericia fisiológica.
- En otras oportunidades es considerada como ictericia por leche materna, la cual se observa en hasta un 15% de los niños que reciben alimentación materna exclusiva y puede persistir más allá de las tres semanas de vida.

La ocurrencia de CN se produce entre el 0,04 al 0,2% de los recién nacidos vivos, pero su falta de detección demora el diagnóstico de enfermedades tratables de forma médica o quirúrgica.

Es necesario confirmar la existencia de colestasis en

todo neonato con ictericia que persiste más allá de los 14-21 días de vida, y es fundamental la determinación de bilirrubinas séricas total y conjugada sin demora. La presencia de hiperbilirrubinemia conjugada, coluria e hipocolia o acolia constituyen las manifestaciones características del síndrome de CN, el cual debe ser investigado de manera urgente en un centro especializado en enfermedades hepáticas pediátricas. En primer lugar, hay que pensar y tratar la potencial hipoprotrombinemia, secundaria al déficit de absorción de vitamina K, situación capaz de producir hemorragias, las cuales pueden llegar a ser graves (p. ej. en el SNC).

Teniendo en cuenta las variadas causas de CN, es esencial considerar en primer lugar las enfermedades tratables clínicamente, como sepsis, infección urinaria, galactosemia, tirosinemia, enfermedades endocrinas y la rápida exclusión de AB (**cuadro 5-1**).



Los pacientes cuya búsqueda etiológica exhaustiva resulte negativa van a integrar el grupo de las idiopáticas, denominado por algunos autores como "hepatitis neonatal". Otros grupos, considerando la ausencia de un proceso inflamatorio o infeccioso vinculable, asociada con una evolución favorable, han respaldado la designación de "colestasis neonatal transitoria" (CNT). Nosotros adscribimos a esta última denominación, por considerar que traduce con más precisión este cuadro clínico.

Durante las últimas dos décadas, una serie de trabajos sobre esta entidad han permitido describir las siguientes características clínicas:

- Colestasis de comienzo temprano, frecuentemente al finalizar la primera semana de vida.
- Más frecuente en pacientes prematuros.
- Predominio en el sexo masculino (relación 2:1).
- Ausencia de causas definidas de CN.
- Coagulopatía transitoria vinculada a insuficiencia hepática o coagulación intravascular diseminada.
- Normalización espontánea de los parámetros clínicos y bioquímicos de la función hepática durante el seguimiento.
- El antecedente de una serie de eventos de ocurrencia perinatal, que incluye:
 - Fenómenos de isquemia/hipoxia del hígado resultante de un retardo del crecimiento intrauterino, afectación perinatal aguda o enfermedad pulmonar.
 - Prematuridad.
 - Compromiso hepático ocasionado por sepsis perinatal o posnatal.
 - Disminución del flujo biliar determinado por ausencia de alimentación enteral en pacientes con enterocolitis necrosante u otras situaciones dependientes del empleo de nutrición parenteral total (véase **cuadro 5-1**).

CUADRO 5-1. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA COLESTASIS NEONATAL**Colestasis obstructiva**

- Atresia biliar
- Perforación de la vía biliar
- Litiasis o barro biliar
- Colangitis esclerosante neonatal

Endocrinas

- Hipocorticismo suprarrenal
- Panhipopituitarismo

Tóxicas

- Nutrición parenteral total
- Fármacos (paracetamol, anticonvulsivos, etc.)

Infecciosas

- Infección urinaria
- Sepsis bacteriana
- Sífilis
- Toxoplasmosis
- Citomegalovirus
- Herpes simple
- Rubéola
- HIV
- Ecovirus
- Parvovirus B 19

Idiopática

- Colestasis neonatal transitoria

Genético-metabólicas

- Deficiencia de α_1 -antitripsina
- Galactosemia
- Fructosemia
- Síndrome de Alagille
- Colestasis intrahepática familiar progresiva
- Fibrosis quística
- Alteración en la síntesis de ácidos biliares
- Enfermedad de Niemann-Pick tipo C

Inmunológicas

- Hemocromatosis neonatal*

*También denominada: hepatitis fetal aloinmune
HIV: virus de la inmunodeficiencia humana.

Desde el punto de vista histológico se describieron los siguientes hallazgos:

- Transformación gigantomitótica: 90%.
- Fibrosis portal e infiltrados inflamatorios leves (77%) a moderados (66%).
- Focos de hematopoyesis extramedular: 73%.
- Proliferación ductular leve: 34%.
- Fibrosis sinusoidal y centrolobulillar moderada: 36%.
- Esteatosis hepática: 24%.
- Alteración trabecular hepática: 67%.
- Ausencia de conductos biliares interlobulares: <2%.

En menos del 2% de los pacientes se observó ausencia de conductos biliares interlobulares, lo que condujo a un diagnóstico equívoco de pobreza de conductos biliares interlobulares que correspondió a una situación transitoria vinculada con la demora en el desarrollo de los conductos intrahepáticos. Debemos tener en cuenta que, debido al proceso de desarrollo de los conductos biliares interlobulares, el cual se genera desde el centro hacia la periferia hepática; esta situación puede ser factible en las biopsias de estos niños, principalmente en los casos de prematuridad.

Como hemos descrito, algunos hallazgos histológicos pueden ser sugestivos de obstrucción biliar, como la proliferación de conductos y fibrosis portal. En estos casos, cuando coincide con materia fecal acólica, debe realizarse un estudio colangiográfico para descartar AB o colangitis esclerosante neonatal.



En recién nacidos con asfixia perinatal se describió una mayor incidencia de CNT en aquellos con bajo peso para la edad gestacional (33%), en comparación con los de peso adecuado (8,5%).

—

Los pacientes colestásicos fueron gravemente afectados (ventilación mecánica prolongada, necesidad de antibióticos y nutrición parenteral total) en relación con los neonatos asfixiados, pero sin colestasis. En consecuencia, la asociación de una enfermedad de mayor gravedad constituyó un factor de riesgo adicional para el desarrollo de colestasis en neonatos con asfixia. Los mecanismos involucrados en el desarrollo de esta patología no se conocen con precisión. Se considera que la circulación enterohepática ineficaz, la inmadurez de la secreción biliar y la ausencia de nutrición enteral pueden combinarse con el sufrimiento fetal y el flujo sanguíneo esplácnico reducido. Este conjunto de situaciones induciría a una pobre oxigenación del hígado e intestino y a una disminuida expresión de las proteínas de transporte de ácidos biliares, lo cual empeoraría la secreción ya inmadura de estos. Aunque estas alteraciones son reversibles, paradójicamente pueden exacerbarse al restablecerse el flujo sanguíneo o el aporte de oxígeno hacia el hígado previamente hipóxico o isquémico.



Las arritmias cardíacas constituyeron también condiciones clínicas vinculadas con el desarrollo de CNT; se demostró que alrededor del 15% de los neonatos que experimentaron taquiarritmia o bradiarritmia sostenida durante la vida fetal presentaron signos de colestasis.

—

Recientemente se han relacionado a las alteraciones genéticas heterocigotas del sistema de transporte hepatocitario de ácidos biliares (colestasis intrahepática familiar progresiva tipos 2 y 3) como factores de riesgo para el desarrollo de CNT. La asociación del defecto genético y la presencia de hipoxia/isquemia en un período caracterizado por inmadurez del proceso de secreción biliar justificarían el desarrollo de colestasis en los casos informados.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de CNT podrá concretarse al descartar una serie de enfermedades conocidas y vinculadas con el cuadro de CN.

Hoy podemos sugerir esta entidad con menor margen de error, y así evitar estudios diagnósticos excesivos.

La identificación de los factores asociados constituye un aspecto de gran relevancia, ya que nos permite comprender que su minimización podría evitarla.

CASO CLÍNICO 5-1

Paciente de sexo masculino de 3 semanas de vida, nacido por cesárea, indicada por bradicardia fetal a las 37 semanas de embarazo. Peso de 2,7 kg. Puntuación de Apgar baja (3 al minuto y 8 a los 5 minutos), con necesidad de aspiración de las vías respiratorias y boleo. Ausencia de incompatibilidad sanguínea materno-fetal. Alimentación parenteral exclusiva durante 72 horas. A las 48 horas de vida presenta ictericia con bilirrubina total de 5 mg/dL y directa de 0,5 mg/dL. Llevado a consulta por persistencia de la ictericia, se constata bilirrubina total de 4 mg/dL y directa de 2,7 mg/dL. No presenta hepatoesplenomegalia. Heces coloreadas (amarillentas). La transaminasa glutámico pirúvica (TGP) (alanina aminotransferasa, ALT) duplica el valor normal y γ -glutamilttransferasa (GGT) normal. La fórmula sanguínea es normal.

¿Cuáles son los elementos importantes de la historia?

- Prematuridad.
- Sufrimiento perinatal. Hipoxia.
- Aumento moderado de las transaminasas, con GGT normal.
- Aumento moderado de la bilirrubina.
- Alimentación parenteral.

¿Qué otro examen debe proponerse?

En ausencia de otro síntoma o signo de enfermedad hepática o extrahepática, considerando que existe un pasaje de la bilis a la luz del intestino (heces coloreadas), podemos limitarnos al seguimiento del niño sin exámenes complementarios.

Es una buena práctica revisar los exámenes serológicos realizados a la madre durante el embarazo, aunque la ausencia de hepatoesplenomegalia y trombopenia no nos guían hacia una fetopatía infecciosa.

La ausencia de fiebre u otro signo de infección nos evitan la búsqueda de un foco infeccioso.

Evolución

Disminución de la ictericia en tres semanas y normalización completa de la bilirrubina en cinco semanas. Durante la primera semana del seguimiento se observó un aumento transitorio de TGP de 4 veces el valor normal, que se corrigió espontáneamente.

Conclusión

Este niño desarrolló una colestasis neonatal transitoria, la cual, como sucede habitualmente, se corrige espontáneamente en un período variable de tiempo, dependiendo de su intensidad inicial.

BIBLIOGRAFÍA

- Balistreri WF, Bezerra JA. Whatever Happened to "Neonatal Hepatitis"? Clin Liver Dis 2006;10:27-53.
- Balistreri WF, Heubi SE, Suchy FS. Immaturity of the enterohepatic circulation in early life: Factors predisposing to "physiologic" maldigestion and cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1983;2:346-54.
- Ciocca M, Álvarez F. Colestasis neonatal transitoria. Arch Argent Pediatr 2011;109(2):163-6.
- Hermezzi B, Sanlaville D, Girard M, Léonard C, et al. Heterozygous bile salt export pump deficiency: a possible genetic predisposition to transient neonatal cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006;42:114-6.
- Herzog D, Chessex P, Martin S, Álvarez F. Transient cholestasis in newborn infants with perinatal asphyxia. Can J Gastroenterol 2003;17:179-82.
- Jacquemin E, Lykavieris P, Chaoui N, et al. Transient neonatal cholestasis: Origin and outcome. J Pediatr 1998;133:563-7.
- Sant'Anna A, Fouron J, Álvarez F. Neonatal cholestasis associated with fetal arrhythmia. J Pediatr 2005;146:277-80.
- Vajro P, Amelio A, Stagni A, et al. Cholestasis in newborn infants with perinatal asphyxia. Acta Paediatr 1997;86:895-8.
- Vajro P, Paludetto R, De Curtis M. Transient neonatal cholestasis and perinatal asphyxia. J Pediatr 1999;134:795-6.

CAPÍTULO

6

ATRESIA BILIAR

MARGARITA RAMONET

CONTENIDOS

Introducción

Definición

Etiopatogenia

Formas clínicas de la atresia biliar

Atresia biliar asociada con otras malformaciones congénitas

Atresia biliar quística

Atresia biliar aislada

Presentación clínica/manifestaciones clínicas

Diagnóstico

Biopsia hepática percutánea

Tratamiento

Evolución

Colangitis ascendente

Hipertensión portal

Criterios de derivación

Criterios de internación

Conclusiones

OBJETIVOS

- Diagnosticar colestasis en todo recién nacido (RN) icterico a partir de las dos semanas de vida, efectuando una determinación de bilirrubina directa.
- Establecer el nivel de la retención biliar, mediante la observación la coloración de la materia fecal.
- Garantizar la derivación temprana de todo RN con colestasis para su diagnóstico y tratamiento oportuno.
- Concientizar acerca de que la detección de la atresia biliar (AB) no debe demorarse, ya que su pronóstico depende del diagnóstico y tratamiento temprano.
- Evaluar la oportunidad terapéutica y los factores predictivos capaces de influenciar la evolución clínica de la patología.

INTRODUCCIÓN

La atresia biliar (AB) es la causa más frecuente de ictericia obstructiva en los primeros tres meses de vida y es la causa del 40 al 50% de todos los trasplantes hepáticos en niños. Se estima una prevalencia en diferentes regiones del mundo entre 1:6000 a 1:19 000 nacidos vivos y predomina en el sexo femenino.

DEFINICIÓN

La AB es el resultado de un proceso inflamatorio fibrosclerosante y obstructivo progresivo que afecta los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos, que culmina en el desarrollo de cirrosis biliar y ocasiona la muerte antes de los 3 años de vida, si no media una intervención quirúrgica.

La portoenterostomía (PE) u operación de Kasai, realizada antes de los dos primeros meses de vida, ofrece la mejor sobrevida del paciente con hígado nativo.

ETIOPATOGENIA

Si bien la etiología de la AB es desconocida, se han propuesto varias hipótesis para explicarla, como: anomalías del desarrollo, fenómenos isquémicos, malformaciones arteriales e infecciones virales. Algunas evidencias clínicas y experimentales sugieren que la expresión fenotípica de la enfermedad puede ser el resultado de una variedad de agentes etiológicos.

Actualmente, se acepta que los pacientes desarrollan un tracto biliar completo en los casos más frecuentes y la obliteración sería un fenómeno secundario que ocurriría durante el período perinatal. Esta obliteración sería la consecuencia de una infección viral y, una vez eliminado el virus, una respuesta autoinmune perpetuaría el estado inflamatorio.

FORMAS CLÍNICAS DE LA ATRESIA BILIAR

Actualmente se consideran las siguientes variantes clínicas: AB asociada con otras malformaciones congénitas, AB quística y AB aislada, las cuales se describirán a continuación.

Atresia biliar asociada con otras malformaciones congénitas

Pueden subdividirse en tres grupos:

- Síndrome BASM (*biliary atresia splenic malformation syndrome*), que incluye malformaciones esplénicas (policesplenia, asplenia). Además, se asocia con asime-

tría visceral (*situs inversus* y malrotación), malformaciones venosas (vena cava inferior ausente, vena porta preduodenal) y malformaciones cardíacas.

- Otro grupo de pacientes presenta hallazgos de otros síndromes, como el síndrome del ojo de gato (coloboma, atresia anorrectal). Se incluye dentro de las aneuploidías (alteración del número de cromosomas).
- Finalmente, algunos pacientes con AB presentan anomalías congénitas no sindrómicas, como las atresias esofágica, yeyunal, anorrectal, etc. No existe para este grupo una explicación genética convincente y podría obedecer al accionar de un agente causal durante el período embrionario.

Atresia biliar quística

En alrededor del 10% de los casos, la AB incluye una formación quística, lo cual puede generar confusión con un quiste de colédoco. Esta formación puede observarse en una ecografía realizada durante el embarazo. Esta forma tiene una mejor evolución posterior a la cirugía, posiblemente debido a la existencia de continuidad luminal con los conductos intrahepáticos.

Atresia biliar aislada

Es el grupo más numeroso. El comienzo de la enfermedad sería más tardío que en los grupos sindrómicos, ya que no se asocia al compromiso de otros órganos o sistemas.

PRESENTACIÓN CLÍNICA/MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Recién nacido de término, con peso adecuado.
- Ictericia progresiva.
- Acolia (materia fecal completamente descolorida).
- Coluria.
- Hepatomegalia (siempre presente) con consistencia hepática aumentada y, en ocasiones, acompañada de esplenomegalia.

Habitualmente este cuadro se constata en el control pediátrico entre las 2 y 8 semanas.

DIAGNÓSTICO

Los hallazgos de laboratorio no son específicos e incluyen:

- Bilirrubina total: 6 a 10 mg/dL.
- Bilirrubina directa: 3 a 8 mg/dL.

- Elevación moderada de las transaminasas.
- γ -glutamilttransferasa (GGT) elevada.



El diagnóstico de AB debe ser considerado en primer lugar en presencia de un lactante icterico, con heces acólicas y hepatomegalia.

Su detección temprana es importante para optimizar la respuesta a la operación de Kasai o PE dirigida a restablecer el flujo biliar.

Por lo tanto, el proceso diagnóstico de la AB no debe demorarse y continúa siendo un desafío para el pediatra.

—

Si la intervención de Kasai se realiza durante los primeros 60 días de vida, aproximadamente un 70% de los pacientes restablece el flujo biliar, mientras que, luego de los 90 días, lo obtendrán menos del 25%.

Las razones por las cuales se efectúa una derivación tardía de los lactantes con ictericia colestática son principalmente: un inadecuado seguimiento de la colestasis neonatal o el desconocimiento de esta patología, que se confunde con una ictericia fisiológica o por leche materna (en las cuales existe un aumento de la bilirrubina no conjugada o indirecta).



Recomendación: en todo RN con ictericia más allá de las dos semanas de vida debe realizarse una determinación de bilirrubina directa; si esta es > 1 mg/dL se considera patológica y justifica su evaluación en un centro especializado para su diagnóstico y tratamiento.

—

Ecografía abdominal: se debe realizar con cuatro horas de ayuno para poder visualizar la forma y el tamaño de la vesícula. La falta de visualización de la vesícula biliar no debe interpretarse como sinónimo de su atrofia o ausencia.

El área triangular o signo del cordón fibroso, que corresponde a un área ecogénica del *porta hepatis*, es posiblemente un hallazgo específico de AB, con una sensibilidad del 73 al 100% y especificidad del 98 al 100%.

La ecografía permite identificar: la poliesplenía, una vena porta preduodenal; la agenesia de la vena cava; además, diagnostica otras patologías biliares, como el quiste del colédoco y la litiasis del recién nacido y el lactante.

Biopsia hepática percutánea

Es un elemento de gran importancia diagnóstica (especificidad del 95%), con una muestra apropiada (más de 10 espacios porta) y un patólogo con experiencia pediátrica.

Los hallazgos histológicos más significativos son la proliferación ductular, los tapones biliares en los canales interlobulillares y la fibrosis portal.



La laparotomía/laparoscopia exploradora con colangiografía debe ser efectuada de manera temprana ante la sospecha clínica.

—

Una serie de parámetros clínicos permiten orientar el diagnóstico diferencial de la AB: la observación diaria del color de las deposiciones (heces) durante 10 días consecutivos, el peso de nacimiento, la edad de comienzo de la acolia y las características de la hepatomegalia. Según los datos publicados, si el peso al nacer era normal; el comienzo de la acolia, temprano y constante; y la hepatomegalia, firme, la posibilidad de que se tratase de una AB fue del 82%.

La detección de lactantes ictericos con deposiciones acólicas o hipocólicas mediante el método de tamizaje con tarjetas colorimétricas es factible, simple, no invasivo y de bajo costo.

Las pruebas de tamizaje representan la oportunidad única para detectar la colestasis neonatal a una edad temprana.

Matsui y Dodoriki (1995), en Japón, con un sistema de tarjetas colorimétricas, realizaron un tamizaje en una población de 17 641 RN en el control de salud correspondiente al mes de edad e identificaron dos casos de AB de tres que presentaban deposiciones hipocólicas o acólicas y lograron realizar la operación de Kasai antes de los 60 días de vida.

El tamizaje universal fue establecido en Taiwán con la utilización de un método similar. La sensibilidad para la detección de la AB con el uso de tarjetas con el color de la materia fecal fue del 72,5% en 2004 y 97,1% en 2005. La detección temprana aumentó el número de pacientes operados antes de los 60 días de vida.

En la Argentina se realizó un estudio en el Hospital Nacional Prof. A. Posadas (período 1999-2002) (fig. 6-1).

Fue un estudio piloto, prospectivo, observacional, en el que se utilizó el método de tamizaje de las heces con tarjetas colorimétricas en todos los RN nacidos en el hospital y atendidos en el control del primer mes. De un total de 12 484 niños, 4239 (33,9%) concurren a la visita del primer mes con la tarjeta colorimétrica. Se identificaron 18 pacientes con deposiciones hipocólicas o acólicas, de los cuales solo cuatro presentaron enfermedad colestásica. Los diagnósticos definitivos fueron: síndrome de Alagille, hepatitis luética, colestasis neonatal transitoria y litiasis biliar. Si bien no se identificó ningún caso de AB, la prueba de tamizaje demostró ser de utilidad para la detección de otras causas de CN. Sobre la base de esta experiencia se decidió la implementación del tamizaje con las tarjetas colorimétricas como una práctica de rutina en ese hospital. Hasta el presente, esta estrategia permitió la detección de niños con colestasis neonatal, incluyendo cuatro casos de AB de niños nacidos en el hospital, pero controlados en centros periféricos. La rá-

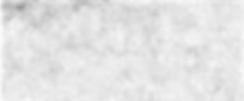
	1	Por favor escriba el número que corresponda al COLOR DE LA MATERIA FECAL de su hijo en el casillero correspondiente, unos días antes del control del 1. ^{er} mes y no se olvide de llevar esta ficha ese día.
	2	El color de la materia fecal de mi hijo se parece al N.º ___ Fecha ___ - ___ - ___
	3	Datos Nombre y apellido del niño:
	4	HC N.º: Fecha de nacimiento: Hospital donde nació: Nombre de la madre: Fecha de control:
	5	Para completar por el médico
	6	Cuando la madre elige uno de los números del 1 al 4, por favor observar si el niño presenta: Ictericia (No, Moderada o Severa).
	7	_____
	8	Color de la materia fecal , comprobada por el médico. N.º ___ Fecha ___ - ___ - ___
		Si el N.º corresponde del 1 al 4, por favor comunicarse lo antes posible con el gastroenterólogo.

Fig. 6-1. Tarjeta colorimétrica para el control del color de las heces. Fuente: adaptación del Programa Piloto del Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas. (Véase también esta figura al final del libro, en **Láminas en color**).

pidia comunicación con el hospital permitió la derivación y la realización de la operación de Kasai a los 38, 42, 44 y 50 días de vida. En otros dos niños nacidos y controlados en el hospital se efectuaron el diagnóstico de AB y la operación de Kasai a los 43 y 48 días de vida.

La detección de lactantes icterícos con deposiciones acólicas o hipocólicas mediante el método de tamizaje con tarjetas colorimétricas es factible, simple, no invasivo y de bajo costo.

Las pruebas de tamizaje representan una oportunidad única para la orientación diagnóstica del paciente con AB a una edad temprana.



La presunción de colestasis requiere confirmación diagnóstica. El algoritmo diagnóstico debe ser útil y rápido. La sensibilidad y especificidad de las pruebas son muy variables.

TRATAMIENTO

Cuando se sospecha la enfermedad, previa al acto quirúrgico se realiza una colangiografía intraoperatoria para la confirmación diagnóstica, seguida de una PE, en el caso de AB.

Durante la intervención quirúrgica, los conductos biliares microscópicos situados en el *porta hepatis* son expuestos y drenados a través de la anastomosis de un asa de yeyuno en Y de Roux, para restablecer el flujo biliar. Es muy importante realizar la intervención lo antes posible, para tener mayores posibilidades de un resultado exitoso (figs. 6-2, 6-3 y 6-4). Por ello, es necesario enfatizar la derivación temprana a un centro de referencia de todo neonato con colestasis. En aquellos casos en los que la PE no logra restablecer un flujo biliar suficiente, el paciente deberá ser evaluado para un trasplante hepático.

Cuando la PE es exitosa, se normalizan los niveles de bilirrubina. Este resultado permite una prolongada supervivencia del paciente con su hígado nativo. Si el paciente presenta solo una reducción de los niveles de bilirrubina, o sea un restablecimiento parcial del flujo biliar, la progresión de la enfermedad puede ser más lenta y requerir un trasplante hepático más tardíamente.

La historia natural del paciente con AB no operado o con una PE infructuosa se asocia con colestasis crónica, cirrosis, hipertensión portal e insuficiencia hepática, y es uniformemente fatal dentro de los primeros años de vida.

La administración de vitaminas liposolubles está frecuentemente indicada. El ácido ursodesoxicólico por

vía oral también se utiliza habitualmente en los niños en los que la PE fue exitosa, en dosis variables (15-20 mg/kg/día) como estimulante del flujo biliar y por su posible efecto protector hepático.



El diagnóstico rápido y efectivo de la causa de la colestasis neonatal es un desafío.

Si bien la AB no es una enfermedad frecuente, se debe pensar en ella.

Es una urgencia quirúrgica.

EVOLUCIÓN

En el seguimiento del paciente con AB operado, más de la mitad de los pacientes normalizan la bilirrubina dentro de los seis meses posteriores, mientras que la supervivencia actuarial a los cinco años con el hígado nativo es del 30 al 60%. Aproximadamente el 20% de los pacientes sometidos a la PE sobreviven más allá de los 18 años con su hígado nativo. El nivel de bilirrubina sérico luego de la cirugía es el predictor evolutivo más importante. Su normalización anticipa una evolución favorable en el largo plazo. Otros factores que afectan la evolución del hígado

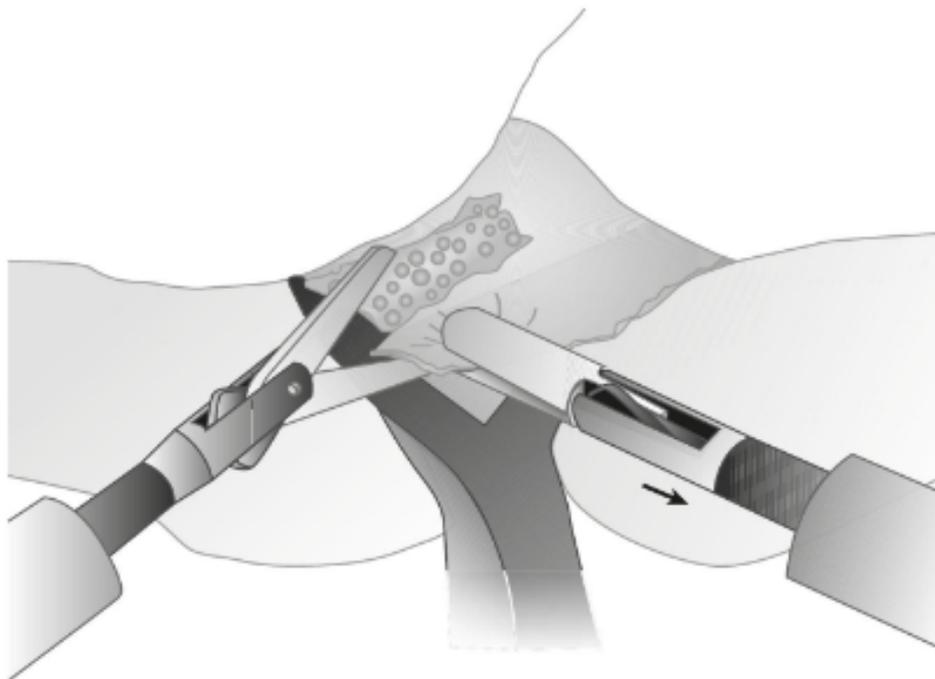


Fig. 6-2. Cirugía de la atresia de vías biliares. Sección del *porta hepatis* con tijeras; se observan los canaliculos biliares de la placa.

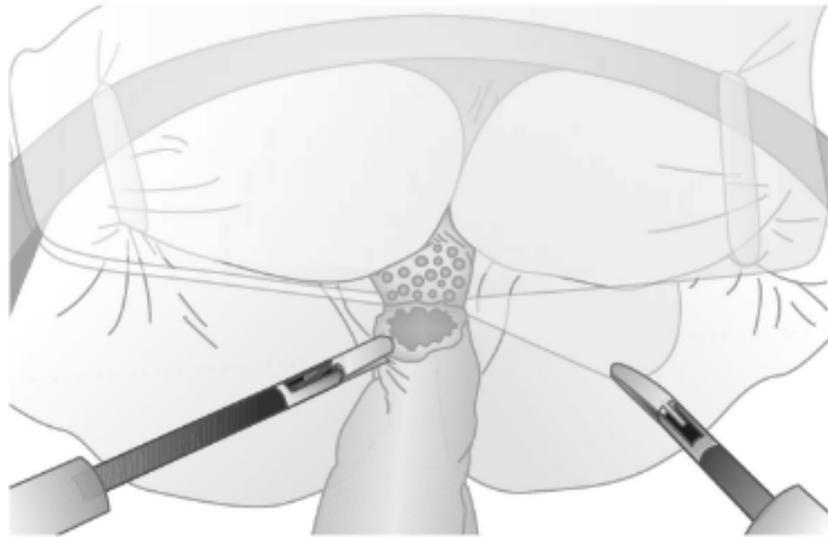


Fig. 6-3. Anastomosis entre el porta hepatis y el asa en Y de Roux.

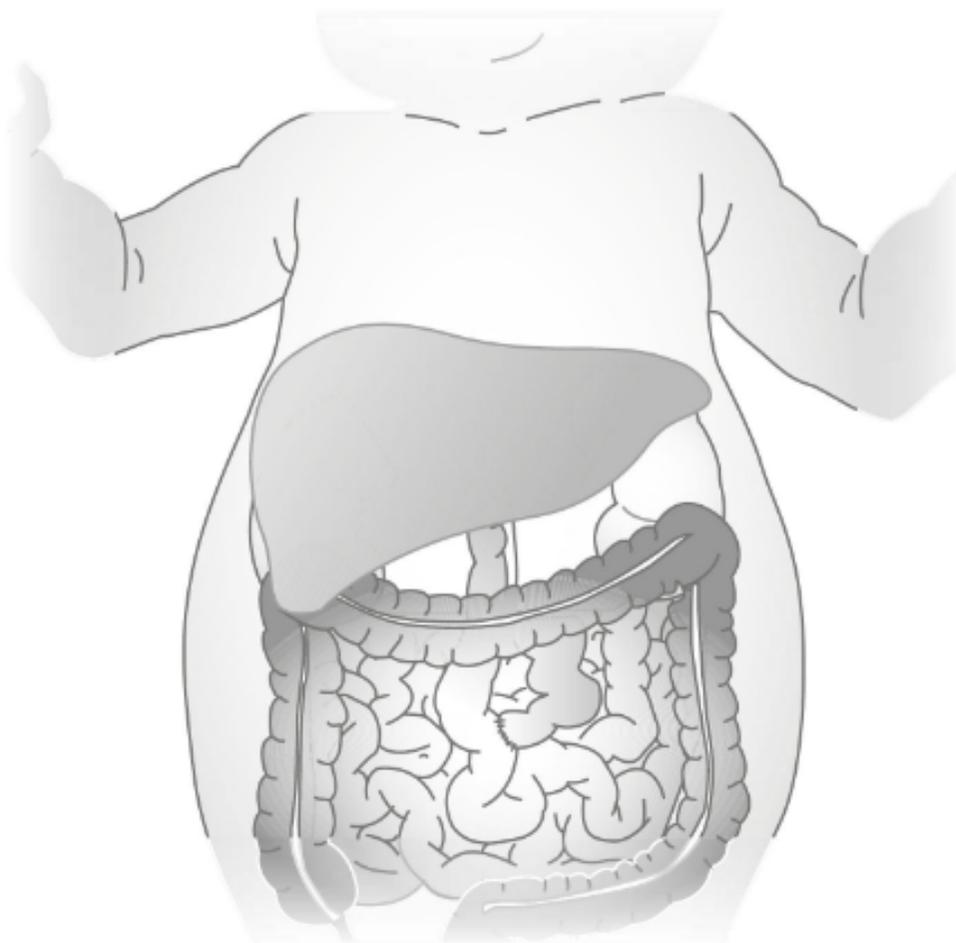


Fig. 6-4. Finalizada la cirugía, queda el asa en Y de Roux pasando transmesocolónico para anastomosarse al porta hepatis.

nativo son: la edad a la cirugía, la extensión del daño hepático (fibrosis) y la experiencia del equipo quirúrgico.

Las complicaciones más frecuentes luego de una PE exitosa son las siguientes:

Colangitis ascendente

Los episodios de colangitis habitualmente se observan en las semanas siguientes a la PE. Clínicamente se caracterizan por dolor abdominal (hepatalgia), fiebre, parámetros de inflamación elevados y aumento variable de los niveles de bilirrubina, GGT y aminotransferasas. Se tomarán las medidas necesarias para identificar la bacteria o el hongo causantes de la infección y adecuar el tratamiento antibiótico por vía intravenosa, que se prolongará por tres semanas. Los episodios de colangitis recurrentes pueden estar asociados con dilataciones quísticas intrahepáticas, las cuales son diagnosticadas mediante ecografía, lo que complica el pronóstico.

Hipertensión portal

Puede manifestarse de manera rápida, especialmente en los casos de fracaso de la PE. Clínicamente se exterioriza con esplenomegalia y várices esofágicas. Una proporción significativa de estos pacientes presentarán hemorragia de las várices. La presencia de ascitis se observa en los casos de hemorragia digestiva, desnutrición o insuficiencia hepática.

Desde la etapa neonatal, los padres de los niños con AB necesitarán de mucho apoyo del equipo multidisciplinario, en el que sin duda el pediatra desempeña un papel muy importante. Frecuentemente será la primera línea de consulta cuando el niño tenga fiebre o dificultades nutricionales. La posibilidad de compartir con otros padres que atraviesan experiencias similares puede ayudar a comprender que no están solos.

La AB es la indicación de trasplante hepático pediátrico más frecuente. La mayoría de los pacientes que no han obtenido la restauración del flujo biliar serán trasplantados durante el primer año de vida. El seguimiento cuidadoso del paciente permitirá identificar el momento adecuado. Los parámetros clínicos que orientarán hacia su indicación son los siguientes: ascitis refractaria, peritonitis bacteriana, colestasis progresiva, deterioro de la función hepática o presencia de un síndrome hepatopulmonar. La sobrevida anual del paciente con AB trasplantado hepático progresó desde el 75% en 1980 a más del 90% actualmente. En el seguimiento del paciente trasplantado, la sobrevida documentada fue del 81, 80 y 77% a los 5, 10 y 20 años, respectivamente. La sobrevida total a los 5 años en series recientes es del 90%. La presencia de anomalías vasculares complejas entre los receptores con BASM están asociadas con más complicaciones y una menor sobrevida luego del trasplante.

CRITERIOS DE DERIVACIÓN



Aumento de la ictericia y decoloración de las heces en un RN de más de dos semanas de vida.

Imposibilidad de realizar estudios básicos (bilirrubinemia, GGT, aminotransferasas, ecografía).

CRITERIOS DE INTERNACIÓN



Lactante con incremento de la BD, acolia y hepatomegalia (evaluación por cirugía).

Luego del Kasai, aparición de fiebre y/o aumento de la ictericia y/o acolia.

Complicaciones de la cirrosis: síndrome ascítico-ede-matoso y hemorragia digestiva.

Ascitis, desnutrición e insuficiencia hepática.

CONCLUSIONES

La meta continúa siendo la detección temprana y el tratamiento eficiente.

La recomendación consiste en que cualquier recién nacido que presente ictericia a las dos semanas de vida debe ser evaluado con la determinación de bilirrubina total y directa, la observación del color de las deposiciones y un exhaustivo examen físico.

Cuando estamos frente a un RN icterico, debemos:

- Garantizar que todos los RN con colestasis neonatal puedan ser derivados oportunamente hacia un

centro especializado, para evitar análisis costosos e inapropiados.

- Valorar la importancia del trabajo multidisciplinario: neonatólogo, pediatra, hepatólogo, cirujano y nutricionista.
- Gran parte de las pruebas diagnósticas que se usan para determinar la etiología son dependientes del operador y variables en su utilidad, y muchas de ellas habitualmente no se realizan fuera de los centros de referencia.

CASO CLÍNICO 6-1

Una lactante de sexo femenino de 50 días de vida es llevada por su madre al control de rutina y por presentar color amarillento en la piel. Antecedentes personales: recién nacida a término, de peso adecuado para la edad gestacional, peso de nacimiento: 3100 g, parto y período neonatal normales, alimentación materna exclusiva hasta la fecha. A las 48 horas de vida presenta ictericia moderada controlada en Neonatología antes del egreso hospitalario. Continúa icterica hasta los 12 días de vida. El progreso de peso y talla es adecuado. Al examen físico presenta buen estado general, peso: 4050 g, ictericia de piel y mucosas; en el abdomen se palpa el hígado a 2 cm del reborde costal, con un leve aumento de consistencia.

Ante este lactante: *¿qué estudios solicitaría? ¿Le preguntaría a la madre por el color de las deposiciones? ¿En cuánto tiempo la volvería a controlar? ¿Cuáles serían los diagnósticos presuntivos?*

Segunda consulta: a los 8 días de la primera consulta (58 días de vida) concurre con los resultados del laboratorio y la ecografía abdominal solicitados.

Hematocrito: 35%; hemoglobina 10,9 g/dL; leucocitos 8800 mm³; plaquetas 240 000 /mm³; bilirrubina total 8,5 mg/dL; bilirrubina directa 3,9 mg/dL; TGO 167 UI/L; TGP 99 UI/L; GGT 1567 UI/L; FA 1345 UI/L; proteínas totales 6,17 g/dL; albúmina 3,60 g/dL; α_1 : 0,19 g/dL; α_2 0,29 g/dL; β 0,68 g/dL; γ 1,41 g/dL; tiempo de protrombina 79 %; KPTT 34 s; urea: 20 mg/dL; glucemia 89mg/dL; colesterol 178 mg/dL; serología TORCH negativa; pesquisa neonatal negativa; orina completa y urocultivo negativos.

Ecografía abdominal realizada con cuatro horas de ayuno: parénquima hepático con ecoestructura homogénea, vena porta, arteria hepática y venas suprahepá-

ticas con flujos normales, bazo: 4,5 cm. Vía biliar no dilatada, vesícula biliar pequeña, no se observa líquido libre en la cavidad abdominal.

La madre refiere que le parece que las deposiciones no siempre son amarillas, claras. El examen físico no se modificó, continúa icterica, activa, peso: 4150 g y se alimenta con lactancia materna exclusiva.

En este momento: *¿qué conducta que adoptaría? ¿Repetiría los estudios en 10 días? ¿La derivaría a un centro pediátrico donde pueda consultar con un hepatólogo y un cirujano hepatobiliar pediátrico? ¿Le indicaría a la madre continuar con las mismas pautas?*

La paciente es derivada a un centro de mayor complejidad por presentar: persistencia de la ictericia, aumento de la bilirrubina directa, deposiciones acólicas, leve hepatomegalia.

Por la sospecha clínica de atresia biliar, a los 65 días de vida se le efectúa una laparotomía exploradora con colangiografía y biopsia hepática por punción. Por falta de pasaje del material de contraste se realiza la portoenterostomía u operación de Kasai.

La biopsia (diferida) confirma el diagnóstico; se observa el parénquima hepático con infiltrados celulares, proliferación ductular, fibrosis moderada y estasis biliar hepatocitaria y canalicular.

La paciente presenta una buena evolución clínica; disminución de la ictericia, con deposiciones más coloreadas, que confirman el restablecimiento del flujo biliar; y mejoría de los parámetros de laboratorio, como la disminución de la bilirrubina directa, TGO, TGP y GGT.

Continúa con los controles periódicos con el pediatra y el hepatólogo, con estrictas medidas nutricionales, aporte de vitaminas liposolubles (doble dosis), ácido ursodesoxicólico a 20 mg/kg/día en dos tomas, además del cumplimiento del programa de inmunizaciones completo.

BIBLIOGRAFÍA

- Benchimol E, Walsh C, Ling S. Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice. *Can Fam Physician* 2009;55:1184-92.
- Chardot C, Buet Ch, Serinet MO, Golmard JL, et al. Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986-2009. *J Hepatol* 2013;58:1209-17.
- De Bruyne R, Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Winckel M. Clinical practice: neonatal cholestasis. *Eur J Pediatr* 2011;170(3):279-84.
- Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guide for evaluation of cholestasis jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JPGN* 2017;64:154-68.
- Hung PY, Chen CC, Chen WJ, Lai HS, et al. Long-term prognosis of patients with biliary atresia: a 25 year summary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:190-5.
- Lane E, Murray K. Neonatal cholestasis. *Pediatr Clin N Am* 2017;64:621-39.
- Matsui A, Dodoriki M. Screening for biliary atresia. *Lancet* 1995;345:1181.
- Ramonet M, Ciocca M, Álvarez F. Atresia biliar: una enfermedad grave. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(6):542-7.
- Sokol RJ, Mack C, Narkewicz MR, Karrer FM, et al. Pathogenesis and outcome biliary atresia: current concepts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:4-21.
- Sokol R, Shepherd R, Superina R, Bezerra J, et al. Screening and Outcomes in Biliary Atresia: Summary of a National Institutes of Health Workshop. *Hepatology* 2007;46:566-81.
- Wang Kasper S. Newborn screening for biliary atresia. *Pediatrics* 2015;136(6)-e1663-9.

CAPÍTULO

7

SÍNDROME DE ALAGILLE

MARÍA SOLAEGUI

CONTENIDOS

Introducción

Etiopatogenia

Diagnóstico

Manifestaciones clínicas

Hígado

Corazón

Ojos

Facies

Anomalías esqueléticas

Afectación renal

Sistema cardiovascular

Mal progreso pondoestatural

Criterios de derivación

Criterios de internación

Tratamiento

Conclusiones

OBJETIVOS

- Conocer los criterios diagnósticos del síndrome de Alagille.
- Incluir la enfermedad dentro de los diagnósticos diferenciales en el estudio de la colestasis neonatal y derivar al especialista en forma oportuna.
- Identificar las formas de presentación a mayor edad.
- Conocer la evolución y complicaciones de la enfermedad a fin de realizar un adecuado seguimiento.

INTRODUCCIÓN



El síndrome de Alagille (SA) es una enfermedad multisistémica, hereditaria, autosómica dominante y de expresión clínica muy variable.

Su frecuencia se estima en 1:70 000 recién nacidos vivos basada en los pacientes que se presentan con colestasis neonatal, cifra que subestima la verdadera incidencia de la patología, dado que los estudios genéticos han evidenciado mutaciones causantes de la enfermedad en pacientes que no se presentan con colestasis neonatal. Si se tienen en cuenta los estudios genéticos, la incidencia es de 1:30 000 recién nacidos vivos.

ETIOPATOGENIA

El SA está causado por mutaciones en la vía de señalización celular JAG1-Notch. El JAG1 es una proteína de la superficie celular, que sirve como ligando para los cuatro receptores Notch. La vía de señal Notch está involucrada en la diferenciación celular y desempeña un papel fundamental en el desarrollo normal, especialmente de los vasos sanguíneos. Las mutaciones homocigotas son incompatibles con la vida.



Se han detectado mutaciones en el ligando JAG1 en el 94% de los casos, mientras que un 0,8% de las mutaciones han sido identificadas en el receptor Notch 2. Las mutaciones son esporádicas en un 56-70%, el resto son transmitidas de forma hereditaria.

La enfermedad compromete principalmente al hígado, corazón, ojos, sistema esquelético y facies. También se han descrito, con frecuencia, malformaciones vasculares y renales.

DIAGNÓSTICO

Inicialmente se definió el síndrome por la presencia de tres o más de los siguientes criterios mayores (colestasis, facies característica, anomalías vertebrales, oculares y cardíacas) asociados con ductopenia (índice de conductos biliares/espacio porta menor de 0,9 determinado por histología). Sin embargo, diversos estudios posteriores basados en las manifestaciones clínicas o mutaciones en JAG1 evidenciaron la presencia de ductopenia en el 80-85% de los pacientes con diagnóstico de SA, motivo por el cual se desestimó la presencia de ductopenia como condición indispensable para su diagnóstico.



Para realizar un diagnóstico en el caso índice, con mutación identificada, la presencia de un solo criterio mayor sería suficiente. Sin mutación identificada, se necesitan tres criterios mayores asociados con ductopenia o al menos cuatro criterios mayores, en caso de que no existiera ductopenia.

Cuando se trata de un familiar del caso índice, la presencia de la mutación JAG1 será suficiente para realizar el diagnóstico de SA o la presencia de un solo criterio mayor si la mutación no ha sido identificada.

El diagnóstico diferencial con otras patologías que pueden presentarse con colestasis neonatal, en especial con atresia biliar cuando el SA se presenta con acolia, constituye un desafío para el especialista.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como fue mencionado anteriormente, la expresión clínica de esta enfermedad es muy variable, y su pronóstico y calidad de vida estarán marcados por el grado de compromiso de cada uno de los órganos involucrados en cada paciente.

Hígado

Presentación clínica: el compromiso hepático de esta patología suele manifestarse dentro de los primeros meses de vida y se expresa como colestasis, de moderada a grave. En los casos donde la colestasis es grave suele estar acompañada de intenso prurito a partir de los 5 a 6 meses –en ocasiones invalidante– y de xantomas que aparecen más tarde, cuando los niveles de colesterol en plasma superan los 500 mg/dL. Estos suelen observarse preferentemente en la superficie extensora de los dedos, pliegues palmares, nuca, orejas, fosa poplíteica y nalgas. Un 5% puede además presentar colelitiasis.

Un 20 a 30% de niños con SA que no presentaron ictericia en el período neonatal se diagnostican posteriormente gracias a la aparición de prurito, retardo en el crecimiento ponderoestatural, hepatomegalia o alteración en los laboratorios de función hepática.

Aproximadamente del 20 al 30% de los pacientes evolucionan con requerimiento de trasplante hepático y constituye el 5% de las indicaciones en pediatría. Las indicaciones de trasplante son principalmente las derivadas de la colestasis crónica y sus complicaciones son: prurito invalidante, retardo del crecimiento ponderoestatural, malabsorción, xantomas y fracturas. Mucho menos frecuentemente la indicación es la insuficiencia hepática o las complicaciones de la cirrosis a largo plazo.

Laboratorio: es frecuente observar niveles de bilirrubinemia elevados a expensas del aumento de la bilirrubina conjugada, asociados con la elevación de las enzimas

de colestasis (FAL y GGT) en mayor nivel que GOT y GPT. Los niveles de ácidos biliares y colesterol total, HDL y LDL, también se encuentran elevados y, en ocasiones, superan al de la bilirrubina. Los LDL de los pacientes con SA son ricos en fosfolípidos y colesterol libre, a diferencia de otras colestasis genéticas que también son ricas en triglicéridos. Este perfil de lípidos en estos pacientes los protegería de desarrollar ateromatosis.

Histología: considerando que el índice normal conducto biliar/espacio porta es de 0,9-1,8, la escasez de conductos (ductopenia) se establece con un índice menor de 0,9 en el niño a término o mayor (dado que el niño pretérmino presenta menor número de conductos biliares por una diferenciación terminal incompleta). Se evidencia una disminución de conductos en aproximadamente el 80 a 85% de los pacientes con SA.

Asimismo, es importante tener en cuenta que la ductopenia es más frecuente en el niño mayor, y es evidenciable en un 60% de niños menores de 6 meses y en un 95% de pacientes a partir de los 6 meses. Aún no está claro el mecanismo por el cual la ductopenia progresa conforme avanza la edad del paciente.

Por otro lado, no es patognomónica del SA, por lo que puede estar presente en otras enfermedades hepáticas de causa genética, metabólica, infecciosa y en el rechazo crónico.

Corazón



Según lo publicado en la bibliografía, el 94% de los pacientes con SA presentan compromiso cardiológico; la afectación más frecuentemente hallada es la estenosis de ramas pulmonares, aislada o en combinación con otras malformaciones intracardíacas.

Dentro de las anomalías estructurales, la tetralogía de Fallot es la más frecuente (7-12%). Otras cardiopatías incluyen: tronco arterioso, defectos del tabique ventricular y auricular, estenosis de la válvula pulmonar. También han sido descritas anomalías extracardíacas, como la coartación de aorta y persistencia del conducto (*ductus*) arterioso con estenosis pulmonar periférica o sin ella.

El grado de compromiso cardiovascular aumenta significativamente la morbimortalidad de los pacientes con SA y todas las muertes tempranas en esta población se han debido a una causa cardíaca.

Ojos

Se ha descrito una amplia variedad de anormalidades oculares, que incluyen defectos en la córnea, iris y retina, como microcórnea, queratocono, distrofia macular congénita o cámara anterior plana. Sin embargo, la malformación ocular más frecuente en el SA es el embriotoxón

posterior (56-95%). El embriotoxón posterior se visualiza con lámpara de hendidura y constituye una opacidad en la región periférica de la córnea, por prominencia anormal del anillo de Schwalbe en el punto de unión del endotelio corneal y uveal en la cámara anterior (fig. 7-1).

Es importante tener en cuenta que se encuentra presente en el 8 al 15% de la población sana.

Facies

La facies característica del SA, presente en el 96% de los casos, es de aspecto triangular, con frente prominente, ojos hundidos, hipertelorismo, mentón puntiagudo y nariz recta con punta bulbosa. Otros rasgos descritos son: orejas grandes, tono de voz agudo, sinusitis y otitis reiteradas. La facies puede no ser evidente durante los primeros meses de vida y convertirse en notoria a lo largo del desarrollo (fig. 7-2).

Anomalías esqueléticas

La anomalía esquelética más frecuente en el SA es la presencia de vértebras en alas de mariposa (33-87%), producto de la falta de fusión de los arcos vertebrales anteriores. Son asintomáticas (fig. 7-3).

Otros defectos esqueléticos menos frecuentes descritos son: estrechamiento del espacio interpedicular en la columna lumbar, espina bífida oculta, fusión de vértebras adyacentes, hemivértebras, dedos cortos, pulgares anchos y clinodactilia.

Afectación renal



Existe compromiso renal en el 40 al 50% de los pacientes con SA. Entre las anomalías descritas se encuentran: riñón único, ectópico, duplicidad ureteral, riñón multiquístico unilateral o bilateral, y displásico con o sin fallo renal.

Puede existir, además, hipertensión arterial producto de la estenosis de la arteria renal o de sus ramas, acidosis tubular renal, insuficiencia renal, nefronoptosis fatal juvenil y nefropatía tubulointersticial.

La afectación renal frecuentemente está más asociada con las mutaciones del gen *Notch 2* que a las del *JAG1*.

Sistema cardiovascular

La hemorragia intracraneal (epidural, subdural, subaracnoidea e intraparenquimatosa) ocurre en el 15% de los pacientes con SA y es causa conocida de morbimortalidad en este síndrome. Se han identificado aneurismas en la arteria basilar, cerebral media y carótida interna, así como casos de moyamoya.



Fig. 7-1. Embriotoxón posterior. (Véase también esta figura al final del libro, en **Láminas en color**).



Fig. 7-2. Facies característica del síndrome de Alagille. (Véase también esta figura al final del libro, en **Láminas en color**).



Fig. 7-3. Vértebras en ala de mariposa.

El compromiso vascular en el SA sugiere que la vía de señalización Notch desempeña un papel importante en el desarrollo de la estructura del endotelio vascular.

El conocimiento de esta complicación es importante en el seguimiento de los pacientes con SA, a fin de detectar lesiones pasibles de tratamiento. Y la angiorresonancia cerebral puede estar indicada como método de tamizaje en la búsqueda de aneurismas.

Mal progreso pondoestatural

Aproximadamente el 50 al 87% de los pacientes presentan retardo del crecimiento, fundamentalmente debido a la malnutrición secundaria a la malabsorción y enfermedad hepática crónica.

Además, se ha detectado una afectación de la función pancreática exocrina con disminución de la producción de bicarbonato y lipasa, lo que podría explicarse por la participación de la vía de señalización JAG-Notch en el desarrollo de los ductos pancreáticos.

CRITERIOS DE DERIVACIÓN



Paciente con colestasis.

Paciente con elevación de las transaminasas sin causa identificada.

Sospecha clínica de síndrome de Alagille.

CRITERIOS DE INTERNACIÓN



Complicaciones de la cirrosis: ascitis, insuficiencia hepática y hemorragia digestiva.

Desnutrición moderada a grave.

Cardiopatía compleja con parámetros de insuficiencia cardíaca.

TRATAMIENTO

El tratamiento estará dirigido al control de los síntomas, como el prurito, la suplementación de vitaminas liposolubles y nutrientes y al tratamiento específico de las complicaciones ya descritas.

La supervivencia es variable. La mortalidad suele estar elevada respecto de la población general debido a complicaciones cardíacas (15%), hepáticas (25%) y vasculares secundarias a sangrado cerebral (25%).