



A través de sus diversos programas de estudios, la Red de Educación e Investigación de las Enfermedades Hepáticas en la niñez, se esfuerza por proporcionar información y apoyo a los individuos y familias afectadas por estas enfermedades.

## EL SÍNDROME DE ALAGILLE

### ¿Qué es el síndrome de Alagille?

El síndrome de Alagille (ALGS) es una condición que afecta el hígado, el corazón, la columna vertebral, los ojos, la cara, los riñones y los vasos sanguíneos; que es causado por cambios (mutaciones) en un gen llamado “Jagged 1” en 94% de los pacientes, o “Notch2” en 1-2%. La mayoría de los pacientes con ALGS tienen enfermedades hepáticas causadas por “escasez de los conductos biliares” lo que significa una disminución del número de conductos biliares en el hígado. Ahora se reconoce que ALGS es causada por desarrollo anormal en varios órganos del cuerpo. En algunos pacientes los problemas cardíacos producidos por ALGS son mucho más importantes que la enfermedad hepática. El Dr. Daniel Alagille, quien reconoció los órganos afectados en este desorden, describió ALGS en 1969 y lo llamo el Síndrome de la Escasez de los Conductos Biliares. Desde entonces ha habido grandes avances en el entendimiento y el tratamiento de la enfermedad de ALGS, pero todavía hay mucho más por hacer.

### ¿Cuales son los síntomas de la enfermedad hepática en el Síndrome de Alagille?

Los infantes con ALGS pueden mostrar ictericia, deposiciones pálidas, retardo en el crecimiento, o diarrea, y pueden tener problemas respiratorios, o pueden tener piel pálida o piel oscura (cuando el problema cardíaco es serio). La mayoría de los pacientes con ALGS mostraran signos y síntomas de enfermedades hepáticas al momento de nacer o poco después. Generalmente ellos tienen un tipo de ojos y piel amarilla, llamada ictericia colestasica (color amarillento de la piel causada por una disminución del flujo biliar) en los primeros meses de vida. Algunos infantes nacen pequeños, y otros tienen problemas con el crecimiento y para subir de peso. La carencia de los conductos biliares, causa una disminución en el flujo de bilis desde el hígado hacia el intestino. Esta carencia de flujo biliar (colestasis) causa una acumulación en la sangre de sustancias que son normalmente eliminadas desde el cuerpo a través de la bilis: bilirrubina, sales biliares, colesterol y toxinas. Demasiada bilirrubina causa ictericia en los ojos y la piel. La acumulación de las sales biliares en la piel, puede causar comezón, la cual a veces es severa y disruptiva. La comezón puede interferir con el dormir, y el rascado puede dañar la piel. Mucho colesterol produce depósitos grasos en la piel (xantomas). La acumulación de toxinas en el hígado, también puede causar daño hepático. En muchos de los pacientes, los síntomas de enfermedad hepática en ALGS (Ictericia y comezón) deja de empeorar e incluso mejora después de unos pocos años de edad (Esta mejoría se ve alrededor del



tiempo en que el niño empieza la escuela) En otros, la enfermedad hepática empeora y puede terminar causando fibrosis del hígado (cirrosis) o incremento de la presión sanguínea en los vasos sanguíneos que van de los intestinos hacia el hígado (hipertensión portal). Si la enfermedad hepática es severa (algo así como en aproximadamente 20% de los pacientes), puede ser necesario un trasplante del hígado. Algunos niños y adultos con ALGS no tienen ningún síntoma de enfermedad hepática.

### **¿Que es la enfermedad cardiaca en el síndrome de Alagille?**

Casi todos los pacientes con ALGS, en algún momento de sus vidas, desarrollan murmullo cardiaco (un sonido cardiaco extra). La causa más común de este murmullo, es un estrechamiento de de las arterias en los pulmones (vasos sanguíneos desde el corazón a los pulmones). Esto se llama estenosis pulmonar periférica o PPS. Generalmente no causa problemas. ALGS puede también causar problemas más severos, afectando la formación del corazón y los vasos sanguíneos. Los problemas más importantes involucran el lado derecho del corazón. Dos de estos problemas son llamados Tetralogía de Fallot (ToF) y atresia pulmonar (PA). En la atresia pulmonar (PA), la arteria pulmonar (el vaso sanguíneo desde el corazón a los pulmones) no se forma normalmente. En algunos infantes la enfermedad cardiaca es identificada el primer día de vida, aun antes de que la enfermedad hepática se note.

### **¿Que problemas puede causar el síndrome de Alagille en otros órganos?**

El síndrome Alagille fue primero diagnosticado solo en infantes que tenían muy pocos conductos biliares, pero que al menos tenían tres de otros cinco problemas. Los otros cinco problemas son colestasis, una línea extra en el ojo (embriotoxon posterior), huesos de la columna de forma inusual (vertebra de mariposa), murmullo cardiaco y una apariencia facial específica. El embriotoxon posterior es una anomalía menor del ojo que usualmente no afecta la visión. Un oculista puede identificarlo mejor. La vertebra de mariposa son cambios en la forma de los huesos espinales que pueden ser vistos a través de rayos -x en la columna. Estas deformaciones, generalmente no causan ningún problema, pero pueden ayudar a diagnosticar ALGS. Los infantes y los niños con ALGS tienen una "cara triangular" con ojos hundidos y una gran y notoria frente la que puede ser reconocida por médicos con experiencia. A medida que la cara madura hacia la adultez la apariencia cambia pero permanece con características de un adulto con ALGS. Comúnmente otros órganos pueden ser menos afectados en ALGS. Las anomalías renales, se pueden ver en casi la mitad de los pacientes. También es posible ver anomalías de los vasos sanguíneos, incluyendo las arterias pulmonares, la aorta y los vasos sanguíneos en el cuello y en el cerebro. Otros órganos involucrados pueden incluir el páncreas, y los huesos largos. Agregado a esto, pacientes con ALGS pueden tener problemas con pobre absorción de nutrientes (mal absorción). Esto causa mal nutrición y retardo en el crecimiento y puede conducir a deficiencias de varias vitaminas. Generalmente es necesario tratar la falla en el



crecimiento con vitaminas especiales y formulas infantiles, sin embargo a pesar de la buena nutrición, muchos de los pacientes son intrínsecamente pequeños.

### **¿Como se adquiere el Síndrome de Alagille?**

ALGS es predominantemente heredado, lo que significa que uno de los padres puede pasar la enfermedad a su hijo. Solamente se necesita un gen cambiado (mutación) para que un niño desarrolle la enfermedad, ALGS. Las mutaciones en los genes, Jagged1, están presentes en 95% de los casos de ALGS. Una minoría de individuos tienen ALGS causado por otro gene llamado Notch2. Ambos genes producen proteínas que están involucrados en el desarrollo humano fetal.

El descubrimiento del gen Jagged1 ha conducido a un nuevo entendimiento de ALGS. Ahora está disponible la evaluación del gen Jagged1. La evaluación del gen Notch2, solamente es recomendado en individuos en los cuales se sospecha tener ALGS en los cuales la mutación del gen Jagged1 no ha sido identificada, y este examen es menos disponible.

Las pruebas genéticas pueden ser usadas para confirmar el diagnostico de ALGS en aquellos casos cuando no se puede hacer un diagnostico a través de examinacion del paciente o mirando a pruebas de laboratorio o rayos x solamente. Las pruebas genéticas también pueden ser usadas para determinar si otro miembro de la familia con solo leves signos y síntomas de ALGS porta un de los genes mutado. Si los padres de un niño con ALGS desean tener más hijos, podría ser importante saber si ellos son los portadores de una mutación de Jagged1 (o Notch2). La recopilación de esta información, el aprender como afectara a los futuros hijos de la familia, y el decidir cómo manejar los resultados, se conoce como “asesoría genética” Se ha demostrado que alrededor de 60% de las mutaciones ALGS son nuevas en el primer niño afectado. Esto significa que los padres del niño con ALGS no son portadores del gen. En estas familias, el riesgo de que ALGS ocurra en el segundo hijo, es extremadamente bajo. En el otro 40% de las familias, un padre porta el gen mutado y el riesgo de tener otro niño con ALGS aumenta a 50%. La severidad de ALGS en los padres, no determina lo moderado o severo que sus niños serán afectados. También es posible que ALGS pudiera ser más o menos severo en el segundo hijo que lo que fue en el primero.

### **¿Como se encuentra y diagnostica el síndrome de Alagille?**

La enfermedad hepática ALGS se encuentra por un examen físico por el doctor, por pruebas sanguíneas y otras pruebas especiales. El examen de sangre y de orina incluyen el medir la cantidad de bilirrubina en la sangre y el funcionamiento del hígado y los riñones. También se puede hacer un ultrasonido del hígado. El Ultrasonido es un procedimiento indoloro, que usa ondas de sonido (sonar) a través de la piel para sacar una fotografía/foto del hígado y de los riñones. Otra prueba común, para el diagnostico de ALGS es la biopsia con aguja en el hígado. En ALGS, la biopsia generalmente



muestra una disminución de los conductos biliares (escasez de conductos biliares), particularmente después de que el infante tiene seis meses de edad. Las pruebas también pueden ser realizadas mirando a la columna (rayos  $x$ ), el ojo (un examen por el oculista) y el corazón (ecocardiograma un procedimiento indoloro que usa ondas sonoras a través de la piel para sacar una foto del corazón). Estos son los órganos más comunes, además del hígado, que pudieran estar afectados en ALGS. ALGS también puede ser diagnosticado por una prueba de sangre que buscara por una mutación en el gen Jagged1 (o Notch2).

### **¿Cual es el tratamiento para el síndrome de Alagille?**

No hay cura conocida para ALGS, pero hay maneras de prevenir o reducir problemas de salud relacionados con ALGS.

El tratamiento para niños con ALGS es individualizado, pero la mayoría de los pacientes con ALGS requieren tratamiento para su enfermedad hepática. La Colestasis produce acumulación en el cuerpo de la bilirrubina, las sales biliares, y el colesterol. Los medicamentos tales como el ácido ursodesoxicólico (ursodiol) puede ayudar a mejorar el flujo biliar y disminuir la comezón. Ursodiol también ayuda a reducir los niveles de colesterol e ictericia en la sangre. La acumulación de sales biliares puede causar comezón, la cual a veces es severa. Los antihistamínicos (tales como difenhidramina e hidroxizina) pueden ser usados para controlar la comezón y mejorar el dormir. Rifampin y otros medicamentos pueden ayudar en algunos casos. Muchos de los pacientes toman medicamentos (tales como colestiramina y colesevelam) para ayudar a remover las sales biliares del cuerpo. En casos muy severos, para ayudar con la extrema comezón se utiliza la cirugía para remover el exceso de bilis. (llamada Diversión biliar parcial externa o exclusión ileal).

La mayoría de los pacientes con ALGS son incapaces de absorber suficiente grasa y la grasa de las vitaminas soluble (A, D, E y K) debido a los niveles inadecuados de sales biliares llegando al intestino. Esto produce retardo en el crecimiento y mal nutrición. En la infancia hay formulas especiales hechas con aceite MCT (cadena triglicérido media), lo cual es mejor absorbido por los niños con enfermedades hepáticas colestasicas. También los suplementos que contienen vitaminas E, D y K (y a veces A) son generalmente necesarios debido a la inhabilidad del cuerpo de absorber suficiente de esas vitaminas por sí mismo. Los bajos niveles de estas vitaminas pueden producir serios problemas en los ojos, nervios, músculos, huesos y en la coagulación de la sangre. Los niveles sanguíneos de estas vitaminas debieran ser monitoreadas muy cuidadosamente y ajustar las dosis como sea necesario.

### **¿Cuál es el pronóstico para alguien con síndrome de Alagille?**

La mayoría de los pacientes con ALGS puede tener vidas largas y productivas. Sin



embargo aquellos con severos problemas cardiacos o enfermedades hepáticas progresivas, la expectativa de vida puede ser muy corta. Las enfermedades congénitas cardiacas que requieren cirugía, es el problema más importante que afecta la expectativa del tiempo de vida. Un pequeño porcentaje de pacientes nace con defectos cardiacos severos, Los pacientes con PPS, generalmente no tienen problemas cardiacos importantes. En la mayoría de los pacientes con severa enfermedad hepática, el trasplante de hígado conduce a resultados positivos mas permanentes. La hemorragia alrededor del cerebro e infartos cerebrales (causados por vasos sanguíneos anormales) a veces pueden ser serias complicaciones de ALGS y puede ser una causa de muerte.

En algunos pacientes, el daño hepático en ALGS, puede mejorar con el tiempo. Por esta razón el trasplante de hígado debiera ser considerado en pacientes con AGS que tengan complicaciones significantes de la enfermedad hepática. El trasplante de hígado puede ser altamente exitoso en ALGS. Sin embargo, debe considerarse cuidadosamente el impacto que las manifestaciones no hepáticas en pacientes con AGS, pudiera tener en los resultados del trasplante de hígado. Las enfermedades cardiacas y renales que se presentan en ALGS, pueden hacer el trasplante más riesgoso y no mejoraran después del trasplante del hígado.

En algunos pacientes, la enfermedad cardiaca y de los vasos sanguíneos, es la parte más importante de AGLS. Estos niños pueden necesitar ser cuidados por un especialista del corazón (cardiólogo).

En cada paciente con ALGS, la cuidadosa atención de la toma de los medicamentos y la mejoría en su nutrición, puede llevar a una marcada mejoría de la calidad de vida.