

Hipertensión portal presinusoidal por trombosis portal en una paciente con síndrome de Alagille

V. Lorenzo-Zúñiga^a, R.M. Morillas^a, R. Planas^a, I. Ojanguren^b, M. Broggi^c, M.A. Álvarez^a, S. Montoliu^a, M. Rosinach^a, M. Fuensanta^d y M.A. Gassull^a

^aServicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. ^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. ^cServicio de Cirugía General. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. ^dServicio de Hematología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona). España.

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 16 años de edad, con síndrome de Alagille, que presentó una hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas secundarias a una hipertensión portal presinusoidal por trombosis portal, sin evidencia de fibrosis hepática, fenómeno no descrito con anterioridad en este síndrome.

PRESINUSOIDAL PORTAL HYPERTENSION DUE TO PORTAL THROMBOSIS IN A PATIENT WITH ALAGILLE'S SYNDROME

We present the case of a 16-year old woman with Alagille's syndrome, who had upper gastrointestinal bleeding due to rupture of esophageal varices secondary to presinusoidal portal hypertension without liver fibrosis. Portal thrombosis is a manifestation previously unreported in association to this syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Alagille (SA), o displasia arteriohepática, es un trastorno heredado de forma autosómica dominante que se define por la presencia de escasez de conductos biliares intrahepáticos (ductopenia)¹, junto con anomalías, de gravedad variable, en múltiples órganos y sistemas²⁻⁷. Su diagnóstico se realiza durante la primera infancia con motivo de un cuadro de ictericia o por la detección de malformaciones cardíacas congénitas. Suele tener un buen pronóstico, pero la progresión a cirrosis ocurre en un 12-14% de los casos⁸. Presentamos un caso de SA con hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas secundarias a una hiperten-

sión portal presinusoidal, sin evidencia de fibrosis hepática, por trombosis portal, fenómeno no descrito con anterioridad en este síndrome.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 16 años de edad, sin alergias ni hábitos tóxicos, con antecedentes familiares de SA (madre y una hermana), diagnosticada de SA a la edad de 9 años, a consecuencia de un episodio autolimitado de hemorragia digestiva alta por rotura de varices esofágicas, sin evidencia analítica de alteración de la bioquímica hepática, con presencia de manifestaciones extrahepáticas en forma de estenosis de la arteria pulmonar, embriotoxón posterior y escoliosis dorsal convexa derecha congénita en D5. En este ingreso se realizó una ecografía abdominal, que evidenció un hígado heterogéneo con signos de hipertensión portal y una correcta permeabilidad del eje esplenoportal, con presencia de una esplenomegalia importante. A partir de este momento la paciente seguía tratamiento profiláctico con propranolol y en los controles clínicos ambulatorios no existía evidencia de colestasis. La paciente acudió al servicio de urgencias de nuestro centro por presentar hematemesis y melenas sin inestabilidad hemodinámica. Se realizó una fibrogastroscoopia urgente que demostró la presencia de cuatro cordones varicosos esofágicos tipo B con estigmas de hemorragia reciente en uno de ellos, así como una gastropatía de la hipertensión portal con puntos rojos en el fundus gástrico. Para el tratamiento de la hemorragia se efectuó tratamiento con somatostatina a las dosis habituales durante 5 días. La analítica basal demostró: leucocitos 5.300/ μ l con fórmula normal, Hb 8 g/dl, hematocrito 23%, VCM 93 fl, plaquetas 37.000/ μ l, tasa de protrombina 61%, TTPa 37 s y fibrinógeno 154 mg/dl; glucemia 115 mg/dl, colesterol 101 mg/dl, triglicéridos 44 mg/dl, proteínas totales 46 g/l con albúmina 30,9 g/l, urea 23 mg/dl, creatinina 0,68 mg/dl, Na 137 mmol/l, K 4 mmol/l, AST 21 U/l, ALT 34 U/l, FA 60 U/l, GGT 29 U/l, bilirrubina total 1,5 mg/dl. En la exploración física destacaban varios soplos sistólicos: II/VI en foco mitral, III/VI en foco aórtico con irradiación a carótidas y IV/VI con clic telesistólico en foco pulmonar, así como una esplenomegalia de 9 cm. La ecografía abdominal demostró un hígado de pequeño tamaño, con una probable trombosis portal con hipertrofia de la arteria hepática, así como una esplenomegalia de 17 cm, siendo el flujo en la venas suprahepáticas de tipo monofásico. La arteriografía visceral demostró una estenosis de la primera porción del tronco celíaco, con una obstrucción por trombosis de la vena porta extrahepática en el confluente mesentérico-portal con defecto de repleción intraluminal en la porta intrahepática e inversión parcial del flujo portal intrahepático, siendo permeable la vena mesentérica superior con evidencia de flujo hacia la vena esplénica; asimismo, reveló la presencia de importantes varices en el hilio esplénico, y una circulación venosa colateral a través de la arcada pancreatoduodenal (fig. 1). El estudio hemodinámico hepático fue compatible con la existencia de una hipertensión portal presinusoidal: la presión suprahepática enclavada era de 8,5 mmHg, la presión suprahepática libre de 5,5 mmHg y el gradiente de presión venosa hepática de 3 mmHg. Para el estudio de la trombosis portal se efectuó un estudio completo de los factores de la coagulación (antitrombina III 84%, plasminógeno 64%, proteína C amidolítica 57%, proteína C antígeno 63%, sin resistencia a la PC activada, proteína S total 61%, proteína S libre 66%, sin anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina negativos, protrombina G-

Correspondencia: Dr. R. Planas Vila.
Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona (Barcelona). España.
Correo electrónico: rplanas@ns.hugtip.scs.es

Recibido el 27-9-2002; aceptado para su publicación el 10-1-2003.

20210-A no presenta mutación), sin objetivarse un déficit específico de los factores de la coagulación sintetizados en el hígado, aunque son sugestivos de un patrón deficitario de síntesis hepática. Además, se realizó una biopsia de la médula ósea que demostró una médula ósea hipocelular con hiperplasia megacariocítica sugestiva de una fibrosis reactiva.

Para la prevención de la recidiva hemorrágica se realizó una esplenectomía con anastomosis esplenorenal. La biopsia hepática intraoperatoria demostró una hipoplasia de los ductos biliares intrahepáticos junto a una atrofia del parénquima hepático, predominantemente subcapsular, secundaria a la hipoperfusión, sin evidencias de fibrosis hepática (fig. 2). La evolución postoperatoria fue correcta y la paciente fue dada de alta del hospital.

A los 8 meses del alta, la paciente reingresó a causa de un nuevo episodio de hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas, presentando un sangrado «en chorro» por uno de los tres cordones varicosos tipo B, que descendían hasta el cardias y continuaban por la zona yuxtacardial, por lo que se realizó una primera sesión de esclerosis con 60 ml de polidocanol al 1%. En la arteriografía se apreciaron múltiples varices intestinales, gástricas y esplénicas, con una anastomosis no funcionante. Por dicho motivo, se efectuaron dos nuevas sesiones de esclerosis, inyectándose 24 y 30 ml de polidocanol al 1%, respectivamente, y se reinició tratamiento con propranolol. A los 2 meses del alta, se comprobó mediante un control endoscópico la desaparición de las varices esofágicas. En la actualidad, tras 12 meses de seguimiento, la paciente continúa asintomática sin que hayan reaparecido las varices en el último control endoscópico.

DISCUSIÓN

El SA es una enfermedad con herencia autosómica dominante que produce anomalías de gravedad variable en diferentes órganos y sistemas, y se incluye en el grupo de las colestasis crónicas de la infancia y la adolescencia. Se ocasiona por una alteración en el cromosoma 20, en el que se afecta un único gen (Jagged 1), que es el responsable de la variabilidad de los hallazgos fenotípicos, y que codifica la síntesis de una proteína transmembrana que se liga al receptor NOTCH, cuyo principal lugar de expresión es el sistema cardiovascular, lo que condiciona una angiogénesis anormal y una ductopenia⁹. Los mecanismos por los que los defectos en Jagged 1 causan el SA no se comprenden en su totalidad^{10,11}. El SA fue descrito por primera vez por Alagille² en 1975, aunque la afección de otros órganos asociada a colestasis fue descrita por Watson y Miller⁵ en 1973, quienes la denominaron «displasia arteriohepática». El diagnóstico del SA se basa en la presencia de una ductopenia junto a la presencia de, al menos, tres de las cinco principales manifestaciones: colestasis crónica, alteraciones vasculares (sobre todo estenosis de la arteria pulmonar), defectos de fusión del arco vertebral (vértebras en alas de mariposa), embriotoxón posterior y facies típica con frente prominente, moderado hipertelorismo, ensanchamiento del tabique nasal y mentón prominente. Alagille et al³, en una serie de 80 casos, ya diferenciaron la existencia de un síndrome completo y otras formas parciales, en función de las anomalías asociadas a la colestasis. La mortalidad en el SA no se relaciona estadísticamente con ningún hallazgo fenotípico, salvo con la gravedad de la cardiopatía, siendo ésta responsable del 15% de las muertes. La afección hepática de este síndrome sigue habitualmente un curso benigno, con un riesgo informado de evolución a cirrosis del 12-14%¹², aunque son más frecuentes el hiperesplenismo y la hipertensión portal; sin embargo, es la principal causa de morbilidad¹³, y cuando los valores de bilirrubina sérica son superiores a 5 mg/dl el pronóstico es desfavorable. El

Fig. 1. Arteriografía de la arteria mesentérica superior. Fase venosa de una arteriografía de la arteria mesentérica superior que demuestra una trombosis de la vena portal extrahepática, abundantes colaterales y una vena mesentérica superior permeable con flujo hacia la vena esplénica y con importantes varices en el hilio esplénico.

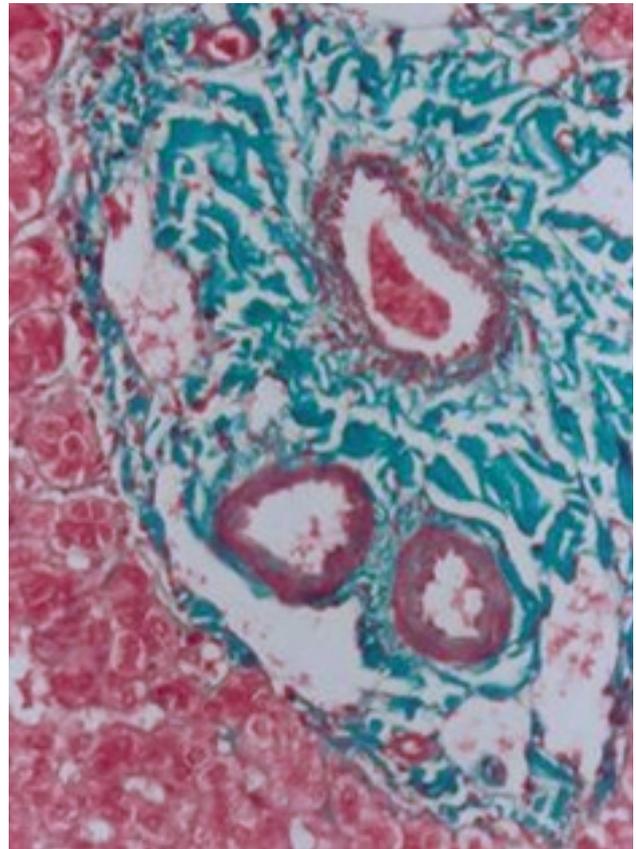


Fig. 2. Histología hepática. Tinción con tricrómico de Masson. Espacio portal con ductopenia biliar.

trasplante ortotópico de hígado (TOH) llega a ser necesario en un 21% de los pacientes, con una supervivencia al año del 79% de los casos. La biopsia hepática demuestra ductopenia en el 85% de los casos, definida desde el punto de vista histológico por un descenso del cociente entre el número de conductos biliares interlobulillares por espa-

cio porta y el número de espacios porta totales, siendo éste inferior a 0,5^{14,15}; si se realizan biopsias seriadas, se encuentran diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad en cuanto a la progresión de la ductopenia ($p < 0,005$) y el grado de fibrosis ($p < 0,001$)¹³.

La afección cardiovascular se estima que ocurre en un 85% de los pacientes, y en la etiología de la trombosis portal están implicadas causa congénitas y adquiridas, requiriendo la influencia de varios factores, tanto locales como sistémicos¹⁶. La causa más frecuente de trombosis portal es adquirida, siendo responsable del 42% de los casos: cirugía hepatobiliar previa, cirrosis, inflamaciones del tracto digestivo (pancreatitis, apendicitis, colecistitis, etc.) y neoplasias digestivas¹⁷. Entre los trastornos protrombóticos, los síndromes mieloproliferativos condicionan un alto riesgo de trombosis (22%), seguidos en menor medida por otras alteraciones congénitas, como la deficiencia de la proteína S y la mutación G20210 del factor II¹⁷.

Excluida la presencia en la paciente de cualquiera de estas anomalías mediante los estudios oportunos, la asociación con una trombosis portal extrahepática constituye una manifestación excepcional no descrita hasta la actualidad, ocasionada por una probable malformación vascular portal y no como consecuencia de su hepatopatía. El pronóstico de la trombosis portal es excelente en ausencia de neoplasia, cirrosis o trombosis asociada de la vena mesentérica superior, no influyendo en la supervivencia la presencia de una hemorragia digestiva por varices esofágicas como manifestación inicial¹⁸, aunque la hemorragia puede ser masiva y fatal en un 2% de los casos.

La elección de la mejor opción terapéutica es controvertida y no está claramente definida en la actualidad. En la era previa al tratamiento endoscópico, la realización de un *shunt* portosistémico había demostrado un excelente pronóstico a largo plazo¹⁹, siendo la mejor opción terapéutica en los niños que presentaban una hemorragia digestiva por obstrucción de la vena porta²⁰, dado que al tiempo que solía representar un tratamiento definitivo en la prevención de la hemorragia, al no presentar la mayoría de los pacientes una cirrosis subyacente, no suelen aparecer las complicaciones derivadas de las anastomosis portosistémicas, como la encefalopatía hepática y la insuficiencia hepatocelular grave. Sin embargo, en un estudio publicado recientemente, que recoge 172 pacientes adultos que presentaron una trombosis portal extrahepática, quedó documentado que el tratamiento endoscópico es claramente efectivo¹⁸, sin que se pudiera realizar un estudio comparativo debido al bajo porcentaje de *shunts* realizados (10%), ni valorar asimismo los probables efectos beneficiosos del tratamiento anticoagulante asociado.

En nuestra paciente se optó por la realización de un *shunt* portosistémico por considerarse la mejor opción terapéutica a largo plazo. La presencia de una recidiva hemorrágica con ausencia de permeabilidad del *shunt* a los 8 meses de la intervención, nos llevó a decidir el inicio de tratamiento endoscópico para erradicar las varices esofágicas, empleando la esclerosis con polidocanol al 1% en vez de la ligadura con bandas elásticas, por ser el método

utilizado habitualmente en nuestro centro. La evolución que ha seguido la paciente plantea la necesidad de realizar estudios clínicos aleatorios para poder seleccionar la opción terapéutica idónea para cada paciente, así como para conocer la posible utilidad de la asociación entre el tratamiento anticoagulante y el quirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA

- Ludwig J, Wiesner RH, LaRusso NF. Idiopathic adulthood ductopenia: a cause of chronic cholestatic liver disease and biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1988;7:193-9.
- Alagille D, Odièvre M, Gautier M, Dommergues JP. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr* 1975;86:63-71.
- Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Odièvre M, Dommergues JP. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr* 1987;110:195-200.
- Alagille D. Alagille syndrome today. [Review] - *Medecine Clinique et Experimentale* 1996;19:325-30.
- Watson GH, Miller V. Arteriohepatic dysplasia: familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease. *Arch Dis Childhood* 1973;49:459-67.
- Deprettere A, Portmann B, Mowat AP. Syndromic paucity of the intrahepatic bile ducts: diagnostic difficulty; severe morbidity throughout childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:865-71.
- Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome. *J Med Genet* 1997;34:152-7.
- Bruguera M, Llach J, Rodés J. Nonsyndromic paucity of intrahepatic bile ducts in infancy and idiopathic ductopenia in adulthood: the same syndrome? *Hepatology* 1992;15:830-4.
- Crosnier C, Attie-Bitach T, Encha-Razavi F, Audollent S, Soudy F, Hadchouel M, et al. Jagged 1 gene expression during human embryogenesis elucidates the wide phenotypic spectrum of Alagille syndrome. *Hepatology* 2000;32:574-81.
- Li L, Krantz ID, Deng Y, Genin A, Banja AB, Collins CC, et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged 1, which encodes a ligand of Notch 1. *Nat Genet* 1997;6:243-51.
- Oda T, Elkhouloun AG, Pike BL, Okajima K, Krantz ID, Genin A, et al. Mutations in the human Jagged 1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat Genet* 1997;16:235-43.
- Alagille D. Management of paucity of interlobular bile ducts. *J Hepatol* 1985;1:561-5.
- Emerick K, Rand E, Goldmuntz E, Krantz I, Spinner N, Piccoli D. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 1999;29:822-9.
- Hadchouel M. Paucity of interlobular bile ducts. *Semin Diag Pathol* 1992;9:24-30.
- Hadchouel M, Hugon R, Gautier M. Reduced ratio of portal tracts to paucity of intrahepatic bile ducts. *Arch Pathol Lab Med* 1978;101:402.
- Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999;353:1167-73.
- Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol* 2000;32:865-71.
- Jansen HLA, Wijnhoud A, Haagsma A, Van Uum SHM, Van Nieuwkerk CMJ, Adang RP, et al. Extrahepatic portal vein thrombosis: aetiology and determinants of survival. *Gut* 2001;49:720-4.
- Grauer SE, Schwartz SI. Extrahepatic portal hypertension. A retrospective analysis of 127 cases and associated clinical implications. *Arch Surg* 1979;189:566-72.
- Álvarez F, Bernard O, Brunelle F, Hadchouel P, Odièvre M, Alagille D. Portal obstruction in children (II). Results of surgical portosystemic shunts. *J Pediatr* 1983;103:703-7.