

9. Keshtgar AS. Solitary rectal ulcer syndrome in children. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:89-92.
10. Kumar M, Puri AS, Srivastava R, Yachha SK. Solitary rectal ulcer in a child treated with local sulfasalazine. *Indian Pediatr.* 1994;31:1553-5.
11. Rao SSC, Outuk R, De Ocampo S, Stessman M. Pathophysiology and role of biofeedback therapy in solitary rectal ulcer syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:613-8.
12. Sitzler PJ, Kamm MA, Nicholls RJ, McKee RF. Long-term clinical outcome of surgery for solitary rectal ulcer syndrome. *Br J Surg.* 1998;85:1246-50.

Alvaro Hernández Martínez*, Marta Lázaro Sáez, Cristina San Juan López y Jose Francisco Suárez Crespo

Servicio de Digestivo, Hospital Torrecárdenas, Almería, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alvarohernandezm68@gmail.com
(A. Hernández Martínez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.j.gastrohep.2015.09.016>

Síndrome de Alagille asociado a atresia intestinal



Alagille syndrome associated with intestinal atresia

El síndrome de Alagille (SA) (SALG; OMIM 118450) tiene una incidencia aproximada de 1/30.000 recién nacidos vivos¹. Es una enfermedad multisistémica con patrón de herencia autosómico dominante, con penetrancia prácticamente completa, aunque aproximadamente un 50-70% de los casos son esporádicos, producidos por mutaciones *de novo* y, además, existe una gran variabilidad en su expresión clínica. Se trata de un síndrome caracterizado por manifestaciones hepáticas principalmente colestasis (96%), vértebras en mariposa (51%), embriotoxon posterior (78%), cardiopatía congénita, la más frecuente de ellas es la estenosis de la arteria pulmonar (97%) y facies peculiar (96%). El estudio anatomopatológico de la biopsia hepática muestra escasez de conductos biliares interlobulares. Se ha localizado el defecto genético en 2 genes diferentes. En más del 90% de los casos se han identificado mutaciones en el gen *JAG1*¹⁻³. El pronóstico depende fundamentalmente de la afectación hepática y las malformaciones cardiovasculares^{4,5}. La evolución de la enfermedad es a una cierta mejoría espontánea en los primeros años de vida, aunque un 15-20% de los pacientes requerirán trasplante hepático^{5,6}. En este artículo se describe un caso clínico de especial interés por la asociación de SA a atresia intestinal en el periodo neonatal, descrita en muy pocos casos en la bibliografía; y el diagnóstico del padre a raíz del diagnóstico del hijo con una expresividad mucho menos severa.

Se trata de un recién nacido a término, de peso adecuado, con estenosis de ramas pulmonares detectada por soplo cardíaco. Desde las primeras horas de vida destaca la dificultad para la alimentación, vómitos, distensión abdominal con ausencia de emisión de primer meconio. Se realiza radiografía de abdomen donde se observa ausencia de aire rectal y distensión de las asas a nivel del hemiabdomen superior, sospechándose de atresia intestinal, que se confirma. Se realiza intervención quirúrgica a las 48 h de vida, practicándose resección de 23 cm de intestino delgado proximales a la zona de la estenosis. Recibe nutrición parenteral durante 11 días. A partir del tercer día de vida presenta cuadro de ictericia no isoimmune con bilirrubina total máxima de 12,5 mg/dl. A los 10 días de vida se observa patrón

analítico de colestasis (bilirrubina total 6,41 mg/dl, bilirrubina directa 4,75 mg/dl, GGT 290 U/l, AST 48 U/l, ALT 26 U/l), que se atribuye a nutrición parenteral, por lo que se suspende. Tras permanecer dicha colestasis en siguientes controles analíticos se realiza ecografía abdominal en la que se observa vesícula biliar con contenido en su interior, sin dilatación de vías biliares. Se aprecia empeoramiento progresivo de la colestasis hasta niveles máximos de bilirrubina directa de 10 mg/dl, por lo que se amplía estudio etiológico. Se realiza estudio metabólico, hormonal, test del sudor, investigación de CMV y alfa-1-antitripsina, que resultan normales. En la colangio-RMN no se aprecian signos obstructivos extrahepáticos o de ramas principales hepáticas. Se realiza gammagrafía ácido iminodiacético hepatobiliar (HIDA), que muestra paso de contraste a duodeno. Se practica biopsia hepática en la que destaca paucidad de vías biliares (fig. 1) que, asociado a colestasis, cardiopatía y facies peculiar (fig. 2) sugiere el diagnóstico de SA. Se realiza estudio oftalmológico y radiografía vertebral que son normales. El patrón de colestasis sufre un empeoramiento progresivo (cifras máximas de GGT de 1.500 U/l), con hiperbilirrubinemia conjugada alrededor de 12 mg/dl a pesar del tratamiento con ácido ursodeoxicólico e hipercolesterolemia severa (máx 450 mg/dl), apareciendo prurito

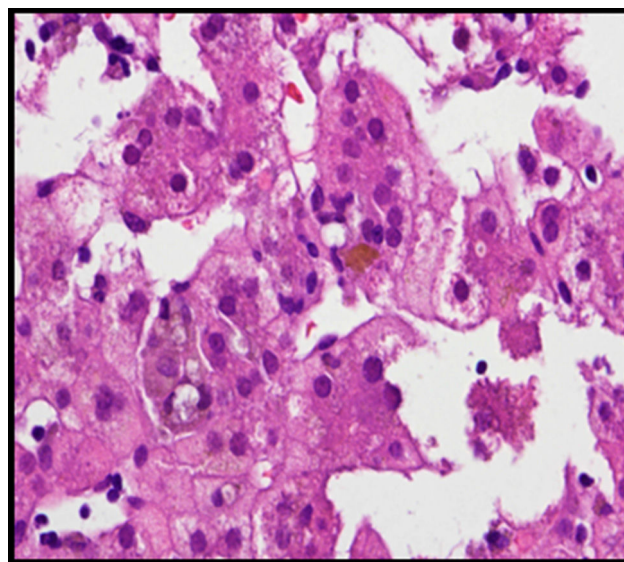


Figura 1 Hepatocitos con presencia de pigmento biliar intracitoplasmático (hematoxilina-eosina).



Figura 2 Fenotipo del padre y del paciente.

de difícil control, junto con esplenomegalia progresiva secundaria a hipertensión portal, precisando trasplante hepático de donante vivo emparentado (madre) a los 2 años de edad sin incidencias y buena evolución posterior. El análisis del gen JAG1, detecta una transversión de C por A (c.756 > A) en heterocigosis que presumiblemente, a nivel de la proteína, determina un codón de parada prematuro (p.Tyr255*), descrita previamente en la bibliografía como mutación asociada al síndrome de Alagille^{7,8}.

El padre (27 años) presenta facies peculiar (fig. 2), y antecedente de estenosis de rama pulmonar izquierda que precisó intervención quirúrgica en edad pediátrica sin repercusión hemodinámica en la actualidad, y colestasis anictérica (AST/ALT 130/165 U/l, GGT 968 U/l, FA 442 U/l, Bil 0,83 mg/dl, Col 210 mg/dl) detectada a los 21 años como hallazgo casual en analítica rutinaria atribuida a enolismo. A raíz del diagnóstico del hijo, se realiza colangio-RMN, objetivando una vía biliar extrahepática de escaso calibre con ausencia de visualización de la vía biliar intrahepática y una biopsia hepática que muestra ausencia de ductos biliares en más del 50% de los espacios porta, hipoplasia vía biliar y hemosiderosis intrahepatocitaria. A raíz del diagnóstico de SA en el hijo, se ha diagnosticado también al padre, quién presenta una expresividad menos severa. Cabe destacar la variabilidad de la expresión clínica intrafamiliar, con una afectación hepática importante en el hijo y, en cambio, muy leve en el padre a la edad de 27 años (figs. 1 y 2).

La asociación con atresia intestinal constituye una manifestación que no aparece en la mayoría de las descripciones de este síndrome. Tras una exhaustiva revisión de la bibliografía hemos hallado muy pocos casos que asocian SA a malformaciones intestinales⁹. El gen JAG1 es uno de los componentes de la vía de señalización NOTCH, la cual desempeña una función primordial en la angiogénesis. La atresia intestinal asociada a SA podría ser consecuencia de una alteración en la vascularización durante el desarrollo embriológico del aparato digestivo¹⁰.

Bibliografía

1. Ciocca M, Álvarez F. Síndrome de Alagille. *Arch Argent Pediatr*. 2012;110:509–15.

2. Kamath BM, Loomes KM, Piccoli DA. Medical management of Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50:580–6.
3. Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: Pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet*. 2012;20:251–7.
4. Kamath BM, Spinner NB, Emerick KM, Chudley AE, Booth C, Piccoli DA, et al. Vascular anomalies in Alagille syndrome: A significant cause of morbidity and mortality. *Circulation*. 2004;109:1354–8.
5. Kamath BM, Schwarz KB, Hadzić N. Alagille syndrome and liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50:11–5.
6. Díaz Fernández C, Jara Vega P. Protocolo de indicaciones del trasplante hepático pediátrico. Sociedad Española de Pediatría, 2008.
7. Spinner NB, Leonard LD, Krantz ID. Alagille syndrome. *GeneReviews*. Initial Posting: May 19, 2000; Last Update: February 28, 2013.
8. Crosniel C, Driancourt C, Raynaud N, Dhorne-Pollet S, Pollet N, Bernard O, et al. Mutations in JAGGED1 gene are predominantly sporadic in Alagille syndrome. *Gastroenterology*. 1999;116:1141–8.
9. Rodríguez JI, Rivera T, Palacios J. Alagille syndrome associated with caudal dysplasia sequence. *Am J Med Genet*. 1991;40:61–4.
10. Crosnier C, Attié-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.

Sara González Pastor*, Montserrat Montraveta Querol, Ricard del Alcazar Muñoz, Maria Isabel Ojanguren Sabán, Guillem Pintos Morell, Jesus Quintero Bernabeu, Javier Juamperez Goñi y Margarita Sala Llinas

Servicio de Pediatría y Anatomía Patológica, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: as_350z@hotmail.com
(S. González Pastor).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.09.015>