

Simposio Internacional de Hepatología Pediátrica

Buenos Aires 22 - 6 - 2012

Síndrome de Alagille

Manifestaciones clínicas
Alternativas terapéuticas

Dra Miriam L. Cuarterolo



Síndrome de Alagille

Riñón

Páncreas

Sistema vascular

Crecimiento

Aprendizaje

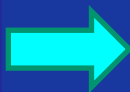
Síndrome de Alagille

Diagnóstico

Pobreza de conductos biliares intrahepáticos

+

3 de 5
Criterios Clásicos



1. Colestasis crónica
- 2.- Cardiopatía congénita
- 3.- Anormalidades vertebrales
- 4.- Embriotoxon posterior
- 5.- Facies peculiar

Síndromes incompletos

Síndrome de Alagille

Genética

Desorden multisistémico autosómico dominante
debido a defectos en la ruta de señalización Notch

- SA tipo 1: Mutaciones en el gen JAG 1 (20p12) y deleciones (95 %) Heredadas: 30 – 50 %
- SA tipo 2: Mutaciones en el gen Notch 2 (1p13) (1 %)
- Mosaicismo
- Correlación genotipo – fenotipo ↓

Prevalencia: 1:40.000 – 1:100 000

Síndrome de Alagille

Revisión de Criterios Diagnósticos

Kamath BM et al. Liver disease in children, 3rd ed. Cambridge, UK: Cambridge University press; 2007:326-45.

Diagnóstico



Estudio genético compatible
+
Un criterio clínico
ó
Historia familiar

Síndrome de Alagille

Patogenia

Vida intrauterina

Formación de los conductos biliares se realiza siguiendo el desarrollo de la red arterial intrahepática

Genes JAG1 y NOTCH 2

Componentes de la ruta de señalización NOTCH



Angiogénesis



Vasculopatía

Síndrome de Alagille

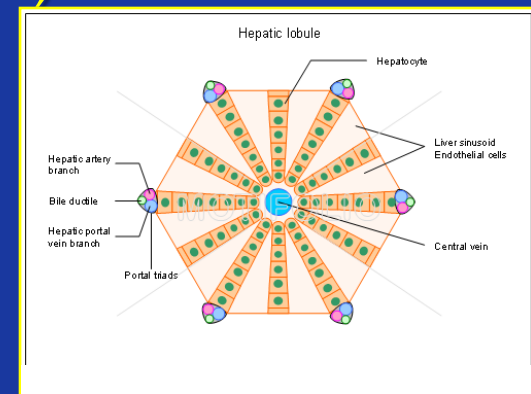
Hígado

95%

Pobreza de conductos biliares intrahepáticos
índice CB / EP < 0.9 (6 EP)



Colestasis crónica



Síndrome de Alagille

Hígado
95%

Colestasis: 1er año de vida

Clínica

Ictericia

Prurito severo (3-5 m / 6-8 a)

Xantomas (colesterol > 500 mg/dl)

Cirrosis – IH 15 – 20 %

Asintomático

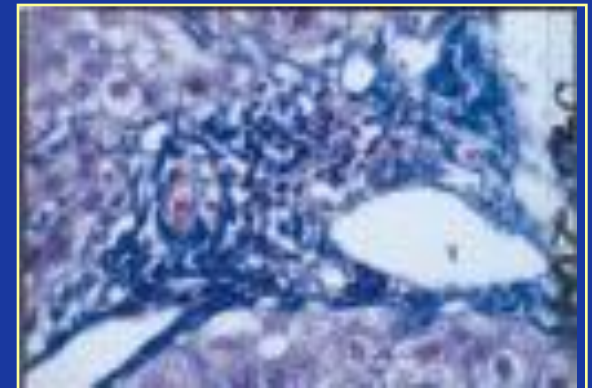
Síndrome de Alagille

Hígado
95%

- Lab
 - Bi conjugada GGT
 - Transaminasas
 - TP
 - Colesterol
 - Ác biliares séricos,
 - Vitaminas liposolubles

➤ Ecografía: Vesícula pequeña
< 3 criterios y acolia: estudio invasivo de la vía biliar??

➤ Biopsia:
Después de los 6 meses de vida.
No siempre imprescindible.



Síndrome de Alagille

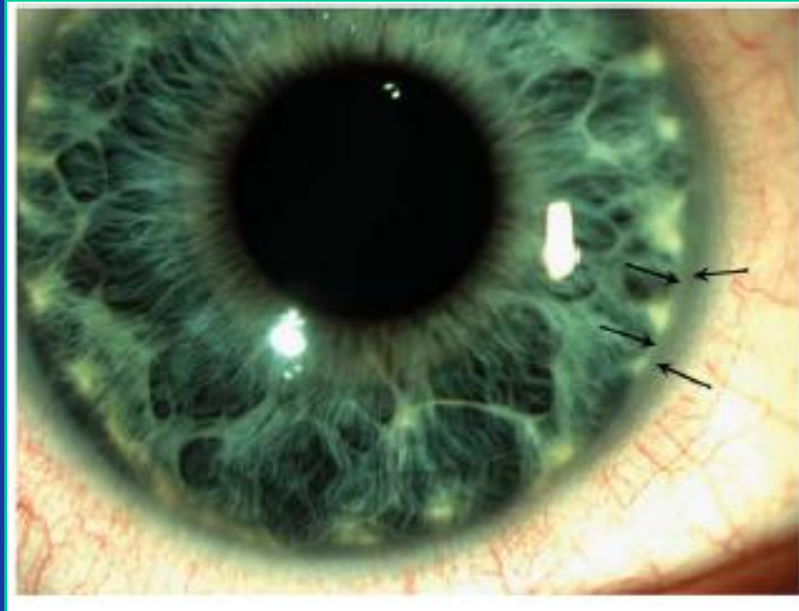
Corazón
90%

- Atresia o estenosis pulmonar periférica 75%
- Tetralogía de Fallot 16%
- Defectos del septo atrial y/o ventricular
- Estenosis / coartación aórtica

Causa de muerte temprana

Síndrome de Alagille

Ojos
90%



Embriotoxon
posterior

(15% en sanos)

Prominencia del anillo de Schwalbe en el punto de unión del endotelio corneal y la malla trabecular uveal

Otras anomalías: Córnea, iris, retina, papila. Microcórnea, queratocono, distrofia macular congénita, cataratas.

Síndrome de Alagille

Esqueleto
80%



Vértebra en ala de mariposa

Falla en la fusión de los
arcos vertebrales anteriores

* Otras anomalías

↓ distancia interpedicular,
espina bífida, fusión de vértebras,
hemivértebras, ausencia de la 12^o costilla,
cráneosinostosis,

↓ falanges distales (dedos fusionados)

* Osteoporosis 2ria

Síndrome de Alagille

Facies



Rostro triangular, frente prominente, ojos hundidos, hipertelorismo, fisuras palpebrales oblicuas ascendentes, puente nasal deprimido, raíz nasal plana, mentón y mandíbula prominentes, orejas grandes.

*T urnpenny P et al. Europ J of Hum Genet 2011;1-7. UK.
Kamath BM et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;50:580-6. C.*

Síndrome de Alagille

Sistema
vascular
15%

- ▶ Anormalidades en arterias intracraneanas
- ▶ Extracerebral
carótidas internas, aorta, renales
- ▶ Asintomáticos
- ▶ Diagnóstico: angio RNM (sintomáticos)
- ▶ Evaluación de vasos pre TH
cabeza, cuello e intra abdominales

Kamath BM et al. Circulation 2004;109:1351-8.

Emerick KM, et al. J Pediatr gastroenterol Nutr 2005;41:99-107.

Síndrome de Alagille

Riñón

- SA tipo 2 (NOTCH 2)
- Estructurales
Riñones hiperecogénicos, quistes,
obstrucciones urétero-pélvicas
- Funcionales
Acidosis tubular renal (74%)
- IR, diálisis o TR

Síndrome de Alagille

Crecimiento

Retardo de crecimiento multifactorial

- ❁ Desnutrición
- ❁ Insuficiencia pancreática exócrina y diabetes
- ❁ Hipotiroidismo
- ❁ Pubertad tardía
- ❁ Resistencia a la hormona de crecimiento
- ❁ Compromisos renal y cardíaco

Síndrome de Alagille

Calidad de vida

Menor calidad de vida en comparación con la población pediátrica normal.

- ☀ Depresión
- ☀ Trastornos del sueño
- ☀ Deficiencias auditivas
- ☀ Problemas de aprendizaje

Síndrome de Alagille

Colestasis neonatal

Diagnósticos diferenciales

- Atresia de vías biliares *
- CIFP
- Colestasis neonatal transitoria

* AVB 4-10 veces + fcte que SA

PBH: Proliferación ductular en AVB y SA

Operación de Kasai empeora el pronóstico

Subramaniam P et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011;52:84-89. UK.

Kaye A et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;51:319-21. P.C.

Síndrome de Alagille

1989-2012

**Hospital
Garrahan**

TABLE 6. Clinical features of alagille syndrome in 6 published series

Clinical features	References					
	Alagille et al (4)	Deprettere et al (10)	Hoffenberg et al (20)	Emerick et al (11)	Quiros-Tejeira et al (12)	King's 2006
Patients	80	27	26	92	43	117
Paucity, % (n)	100 (80)	81 (22)	80 (20)	85 (69)	83 (34)	75 (77)
Cholestasis, % (n)	91 (73)	93 (25)	100 (26)	96 (88)	100 (43)	89 (104)
Murmur, % (n)	85 (68)	96 (26)	96 (24)	97 (90)	98 (42)	91 (107)
Vertebral, % (n)	87 (70)	33 (6)	48 (11)	51 (37)	38 (12)	37 (44)
Facies, % (n)	95 (76)	70 (19)	92 (23)	96 (86)	98 (42)	77 (91)
Ocular, % (n)	88 (55)	56 (9)	85 (17)	78 (65)	73 (16)	61 (72)
Renal, % (n)	73 (17)		19 (5)	40 (28)	50 (15)	23 (27)
Growth retardation, % (n)	50 (40)	73 (16)		87 (27)	86 (37)	51 (54)

52

90 (47)

100 (52)

85 (44)

70 (36)

98 (51)

60 (31)

40 (21)

88 (46)

Síndrome de Alagille

Bicêtre - Francia

Table 1 Clinical signs and outcome at the study end point in 163 patients with Alagille syndrome and chronic liver disease. The study end point was defined as either death, liver transplantation, or last follow up

	Presentación		p Value
	Patients with neonatal cholestatic jaundice 132	33 meses (4 m - 10 a) Patients with no clinically patent neonatal jaundice 31	
No patients			
Median age (range)	9 y (2 mos-29 y)	14 y (3-44)	
	No positive/No patients studied	No positive/No patients studied	
Jaundice	102/132	5/31	<0.0001
Pruritus	112/132*	17/28‡	0.0003
Xanthomas	40/132	0/31	0.0004
Hepatomegaly	115/132	11/31	<0.0001
Splenomegaly	62/132	6/29	0.0095
Cirrhosis	35/76†	6/18¶	NS
Oesophageal varices	25/71§	4/11§	NS
GI bleeding	5/132	1/29	NS
Cholelithiasis	6/132	1/29	NS
Hepacellular carcinoma	0/132	1/31	NS
Liver transplantation	44/132	0/31	0.0002
Death related to liver disease	17/132	2/31	NS
Dead	48/132	9/31	NS
	Median (range)/No patients studied	Median (range)/No patients studied	
ASAT (IU/l)	162 (23-650)/106	12 (25-186)/23	0.0004
γGT (IU)	408 (13-2288)/92	332 (28-787)/18	NS
Serum cholesterol (mmol/l)	9.9 (1.3-50.5)/126	7.4 (4.8-8)/26	NS

Síndrome de Alagille

Bicêtre - Francia

	<i>Patients with neonatal cholestatic jaundice</i> 132
<i>No patients</i>	
<i>Median age (range)</i>	9 y (2 mos-29 y)
<hr/>	
	<i>No positive/No patients studied</i>
Jaundice	102/132
Pruritus	112/132*
Xanthomas	40/132
Hepatomegaly	115/132
Splenomegaly	62/132
Cirrhosis	35/76†
Oesophageal varices	25/71‡
GI bleeding	5/132
Cholelithiasis	6/132
Hepacellular carcinoma	0/132
Liver transplantation	44/132
Death related to liver disease	17/132
Dead	48/132
	<i>Median (range)/No patients studied</i>
ASAT (IU/l)	162 (23-650)/106
γGT (IU/l)	408 (13-2288)/92
Serum cholesterol (mmol/l)	9.9 (1.3-50.5)/126

Desaparición	n	Edad
Ictericia	30	2 a 10 m (6 m -18 a)
Prurito	20	12 a 6 m (4 -23 a)
Xantomias	29	7 a (3 - 18 a)
Hepatomegalia	17	15 a
Esplenomegalia	21	

Síndrome de Alagille

Bicêtre - Francia

	<i>Patients with no clinically patent neonatal jaundice</i>
<i>No patients</i>	<i>31</i>
<i>Median age (range)</i>	<i>14 y (3-44)</i>
	<i>No positive/No patients studied</i>
Jaundice	5/31
Pruritus	17/28‡
Xanthomas	0/31
Hepatomegaly	11/31
Splenomegaly	6/29
Cirrhosis	6/18¶
Oesophageal varices	4/11§
GI bleeding	1/29
Cholelithiasis	1/29
Hepacellular carcinoma	1/31
Liver transplantation	0/31
Death related to liver disease	2/31
Dead	9/31
	<i>Median (range)/No patients studied</i>
ASAT (IU/l)	12 (25-186)/23
γGT (IU/l)	332 (28-787)/18
Serum cholesterol (mmol/l)	7.4 (4.8-8)/26

Desaparición	n	Edad
Prurito	7	13 a (6 - 20 a)
Xantomas	1	3 a
Hepatomegalia	8	15 a

Hepatocarcinoma a los 44 años de edad

Síndrome de Alagille

Bicêtre - Francia

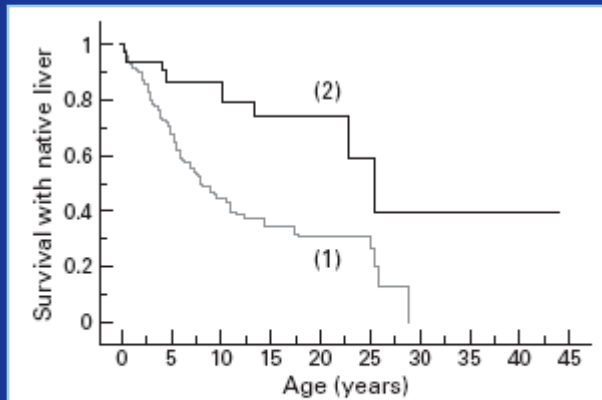


Figure 1 Survival with native liver in 163 patients with Alagille syndrome and chronic liver disease. 1, 132 patients with neonatal cholestatic jaundice; 2, 31 patients with late onset cholestasis ($p=0.0004$).

Table 2 Causes of death in 57 patients with Alagille syndrome and chronic liver disease

	Patients with neonatal cholestatic jaundice			Patients with no clinically patent neonatal jaundice		
	n	Age Median	Range	n	Age Median	Range
Liver failure	4	3 y	1-17 y	2	11 y 9/12	10-13 y 6/12
Portal hypertension	3	8 y	13 mos-23 y	0		
Liver transplantation	10	5 y 8/12	4 y 7/12-12 y	0		
Haemorrhage	6	3 y 6/12	3-5 y	1		23 y
Cardiac abnormalities	5	2 y 9/12	3 mos-7 y	1		4 mos
Infection	5	1 y	2 mos-26 y	3	10 y	6 mos-25 y 6/12
Post surgery	3	2 y 6/12	1 y 6/12-5 y	0		
Renal failure	3	2 y	9 mos-8 y	0		
Lung aspiration syndrome	2	4 mos	3 mos-5 mos	0		
Sudden death	1		1 y	0		
Heart-lung transplantation	0			1		4 y
During general anaesthesia	1		6 y	0		
Accidental death	0			1		17 mos
Unknown	5	4 y	2 y 6/12-11 y	0		
Total	48			9		

Análisis multivariado:
ictericia colestásica neonatal
 único factor independiente de pronóstico
 (RR 2.52; 95% IC 1.25-5.88; $p=0.012$)

Síndrome de Alagille

Tratamiento

Síndrome de Alagille

Colestasis

Tratamiento Secuencial

- ◆ AUDC
- ◆ Colesteramina
- ◆ Prurito: emolientes, antihistamínicos.



- Rifampicina,
- Naltrexona ? (tóxico hepático)
- Estatinas ?
- DBPE prurito intratable (PBH, fibrosis).

Kamath BM et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;50:526-30. C.

Kamath BM et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;50:580-6. C.

Whittington PF et al. Gastroenterology 1988;95:130-6.

Síndrome de Alagille

Dieta

- Calorías adecuadas
- Fórmulas con MCT
- Vitaminas liposolubles
- Zn
- Ca
- Enzimas pancreáticas
- SNG ?

Síndrome de Alagille

Trasplante hepático

21 – 31 % requiere TH
5% de TH en niños

Indicaciones de TH

- Colestasis crónica
Edad temprana de presentación y op. de Kasai
- Prurito intratable
- Severa hipercolesterolemia y osteodistrofia

✓ Cirrosis, IH y complic. enf. hep. terminal: infrecuentes

*Kamath BM et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;50:11-15. C.
Lykavieris P et al Gut 2001;49:431-5.*

Síndrome de Alagille

Trasplante hepático

- ◆ Edad: 3.5 – 7.8 años
- ◆ Sobrevida: 79% (Compromiso CV)
- ◆ Alt. crecimiento no mejoró con TH (talla)
- ◆ Inmunosupresión :
anticalcineurínicos (nefrotoxicidad), esteroides (hueso),
sirolimus (dislipidemia).
- ◆ DVR:
 - Portadores de mutaciones genéticas sin clínica
 - TC o angioRNM abdominal.
 - PBH
 - Estudio genético

Síndrome de Alagille

Conclusiones

- Desorden autosómico dominante complejo debido a defectos en la vía de señalización Notch.
- Penetrancia variable, mosaicismo.
- No hay correlación genotipo-fenotipo.
- Compromete varios órganos y sistemas (Hígado y CV).
- Diagnóstico clínico.
- No existen predictores de evolución del comp. hepático.
- Tratamiento: afectación hepática y CV.
- TH: considerar el compromiso multisistémico y eval. DVR.

Muchas gracias