

## CASO CLÍNICO PATOLÓGICO

Síndrome de Alagille:  
una causa de colestasis intrahepática persistente*Alagille syndrome: A cause of intrahepatic cholestasis in childhood*Rodrigo Vázquez-Frias<sup>1</sup>, Liliana Worona-Dibner<sup>1</sup>, María de Lourdes Cabrera-Muñoz<sup>2</sup>, Stanislaw Sadowinski-Pine<sup>2</sup><sup>1</sup>Departamento de Gastroenterología y Nutrición, <sup>2</sup>Departamento de Patología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D.F., México.**Resumen de la historia clínica**

Se trató de un escolar masculino de seis años de edad, sin antecedentes heredofamiliares o perinatales de importancia. Presentó ictericia desde el nacimiento que se manejó con fototerapia, agregándose a los cuatro meses coluria y acolia. Fue visto en un hospital pediátrico de tercer nivel por soplo sistólico grado III/VI en foco pulmonar, hepatomegalia, colestasis (bilirrubina total [BT] 16.4 mg/dL, bilirrubina directa [BD] 9.6 mg/dL, gamma-glutamyltransferasa [GGT] 867 U/L) y elevación de aminotransferasas (aspartatoaminotransferasa [AST] 220 U/L y alaninoaminotransferasa [ALT] 125 U/L). La serología viral y el TORCH fueron negativos, tamiz metabólico normal, el ultrasonido hepático mostró ausencia de vesícula biliar, y en el gammagrama de excreción biliar no hubo paso del trazador al intestino. La biopsia

hepática mostró hepatitis de células gigantes y datos sugestivos de obstrucción extrahepática. A los cuatro meses con 17 días de edad fue sometido a una laparotomía exploratoria con colangiografía intraoperatoria, en la que se encontró una vesícula biliar pequeña con permeabilidad de la misma, así como del conducto cístico y colédoco y obstrucción del conducto hepático común, por lo cual, en el mismo tiempo operatorio se le realizó cistopartoanastomosis y apendicectomía profiláctica. La biopsia del material obtenido en la cirugía mostró datos de hepatitis de células gigantes con fibrosis portal, proliferación de conductos y colangiopatía atresiante que afectaba el conducto hepático con obstrucción del extremo distal. No presentó mejoría de la ictericia ni eliminación de radiotrazador en el gammagrama postquirúrgico. Fue enviado al Hospital Infantil de México Federico Gómez a los 10 meses de vida para ser incluido en el protocolo de trasplante hepático.

Durante su seguimiento en el hospital, se corroboró la presencia de colestasis (BT 26.3 mg/dL, BD 17.9 mg/dL) y fue valorado por el Servicio de Cardiología por la presencia de soplo sistólico eyectivo en hemitórax anterior y posterior.

Solicitud de sobretiros: Dr. Rodrigo Vázquez-Frias, Departamento de Gastroenterología y Nutrición, Tercer piso, edificio principal, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Dr. Márquez No. 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C. P. 06720, México, D.F., México.

Fecha de recepción: 15-09-2009.

Fecha de aprobación: 27-02-2009.

Un ecocardiograma convencional mostró hipoplasia importante de las ramas pulmonares con 7 mm de diámetro ( $Z = -3$ ), el ecocardiograma transesofágico evidenció una comunicación interauricular de 16 x 15 mm y la resonancia magnética mostró hipoplasia difusa de la arteria pulmonar y ventana oval permeable a descartar comunicación interauricular (CIA) por clínica.

Presentó un evento de sangrado de tubo digestivo alto, debido a una úlcera ubicada en la primera porción del duodeno; desarrolló, además, várices esofágicas que ameritaron manejo con escleroterapia. El examen oftalmológico reveló la presencia de embriotoxon posterior.

Cursó con múltiples eventos de disnea y dificultad respiratoria; en algunas ocasiones se integró el diagnóstico de neumonía, una de ellas complicada con derrame pleural, y los otros correspondieron a insuficiencia cardíaca congestiva. En dos internamientos presentó datos de encefalopatía hepática.

A los cuatro años se documentó elevación del colesterol sérico (275 mg/dL) y de creatinina sérica hasta 1 mg/dL; el ultrasonido renal y vesical fue normal.

A los cinco años presentó paro cardiorrespiratorio que respondió a maniobras de reanimación avanzada; ameritó manejo en unidad de cuidados intensivos donde desarrolló una neumonía por aspiración.

Entre los cinco y seis años presentó cuatro fracturas, secundarias a traumatismos leves y terapia de rehabilitación, dos en el fémur derecho y dos en el izquierdo, con valores de calcio y fósforo dentro de límites normales.

La revisión de las biopsias tomadas en el hospital de referencia reveló, en la primera: arquitectura conservada, cuatro espacios porta con infiltrado inflamatorio linfocitario, proliferación de colangiolas y fibrosis portal leve, en ninguno de ellos se observó conducto interlobulillar; en la segunda: arquitectura alterada por bandas de fi-

brosis que unían a los espacios porta y rodeaban nódulos de regeneración. Se identificaron 17 espacios porta, en sólo dos se observó conducto interlobulillar, los 15 restantes presentaban proliferación de colangiolas e infiltrado inflamatorio portal; los hepatocitos mostraron transformación gigantocelular y pseudoacinar, además de colestasis intracitoplasmática; los conductos biliares extrahepáticos presentaron epitelio conservado y luz permeable; la vesícula biliar mostró atrofia y fibrosis. La conclusión diagnóstica fue: obstrucción parcial al flujo biliar y escasez de conductos biliares interlobulillares.

Padecimiento final: acudió por dolor abdominal de ocho horas de evolución, localizado en hipocondrio derecho, intermitente, progresivo, que mejoraba con la posición en gatillo e incrementaba con la ingesta; somnolencia y palidez de 18 horas; epistaxis y melena en escasa cantidad, 10, y seis horas previas a su ingreso, respectivamente.

Exploración física: peso 15.4 kg, talla 99 cm, frecuencia cardíaca 72 por min, frecuencia respiratoria 26 por min, temperatura 36.1 °C, llenado capilar dos segundos, valoración de Glasgow de 15, ictericia generalizada, campos pulmonares con hipoventilación en ambas bases, soplo grado III/VI plurifocal, abdomen globoso, borde hepático palpable a 1-1-1 cm por debajo del borde costal, con aumento de su consistencia, rodilla izquierda con aumento de volumen, miembro pélvico izquierdo con yeso muslo-podálico, tendencia a la somnolencia.

La radiografía de abdomen mostró niveles hidroaéreos en hemiabdomen superior y opacidad generalizada, sin aire libre en cavidad.

Exámenes de laboratorio: hemoglobina 6.4 g/dL, leucocitos 14 000/mm<sup>3</sup>, segmentados 74%, linfocitos 23%, plaquetas 105 000/mm<sup>3</sup>, TP 20.3", TTP 53.6", glucosa 67 mg/dL, urea 128 mg/dL, creatinina 3.2 mg/dL, sodio 140 mEq/L, potasio 5.6 mEq/L, cloro 106 mEq/L, calcio 8.4 mg/dL, fósforo 6.2 mg/dL, BD 34.35 mg/dL, bilirrubina indirecta 2.07 mg/dL, fosfatasa alcalina 292 U,

AST 196 U, ALT 89 U, deshidrogenasa láctica 246 U, albúmina 1.7 g/dL, globulinas 4.1 g/dL; examen general de orina: pH 5, densidad urinaria 1.020, eritrocitos 2 por campo, leucocitos 18 por campo, bilirrubina +++, bacterias +++, cilindros granulados 0-1 por campo.

Cursó con hipotensión arterial (70/50 mm Hg), hematemesis masiva y bradicardia. Por deterioro neurológico se intubó al tercer intento. Finalmente, presentó paro cardiorrespiratorio que no respondió a maniobras habituales de reanimación.

### Discusión del caso

Dr. Rodrigo Vázquez Frias. Se trató de un escolar masculino con colestasis neonatal referido en forma tardía a un hospital de tercer nivel.

La colestasis neonatal se define, desde un punto de vista fisiopatológico, como la disminución en la formación de bilis o de su excreción, con retención concomitante de sustancias que normalmente se excretan en ella, durante los primeros tres meses de vida<sup>1,2</sup> y, bioquímicamente, como el incremento en la concentración sérica de ácidos biliares, así como de la BD por arriba de 2 mg/dL o bien a un nivel mayor de 15 a 20% de la BT.<sup>3</sup>

Su etiología es diversa e incluye anomalías estructurales del árbol biliar, tanto intra como extrahepático, que resultan en una obstrucción al flujo biliar, así como causas infecciosas, metabólicas, hemodinámicas o tóxicas que ocasionan una alteración funcional del proceso de excreción hepática y de secreción de bilis.<sup>1</sup> Todas ellas se clasifican básicamente en dos grandes grupos: colestasis extrahepáticas y colestasis intrahepáticas.

Entre las causas extrahepáticas destaca la atresia de vías biliares (AVB), colangiopatía fibroinflamatoria de las primeras semanas de vida, que resulta en la obliteración completa de toda o una parte del árbol biliar extrahepático. Representa la causa más común de hiperbilirrubinemia conjugada prolongada en neonatos y la indicación más frecuente de trasplante hepático en la niñez.<sup>3,4</sup> Se

caracteriza por la tríada de ictericia, acolia y hepatomegalia en un lactante de apariencia normal. Su identificación oportuna y certera, es prioritaria para restaurar el flujo biliar a través de la portoenteroanastomosis.<sup>5</sup>

Otras causas extrahepáticas son: quiste de colédoco, anomalías de la unión pancreatoductal, síndrome de bilis espesa, tumoraciones (hepatoblastoma, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma) y coledocolitiasis (sobre todo en prematuros).<sup>1</sup>

La colestasis intrahepática puede ser causada por procesos infecciosos, entre los cuales es importante hacer un diagnóstico precoz de urosepsis (por ej. infección por *Escherichia coli*), toxoplasmosis, sífilis y listeriosis, ya que la instalación oportuna del tratamiento específico incidirá en la evolución. Otras causas infecciosas son: virus de hepatitis A, B y C, Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes virus, entre otros.<sup>1</sup> En el expediente no se hace referencia al reporte de urocultivo, y las serologías virales son negativas, aunque no se menciona si los anticuerpos identificados son de tipo IgM. A pesar de esto, y por la historia, parece poco probable que la colestasis haya sido de etiología infecciosa.

Entre las causas metabólicas se deben descartar endocrinopatías (panhipopituitarismo e hipotirodismo), así como alteraciones del metabolismo de carbohidratos (galactosemia, fructosemia y glucogenosis tipo IV), lípidos (enfermedades por atesoramiento de ésteres de colesterol, enfermedad de Gaucher), proteínas (tirosinemia y defectos del ciclo de la urea) y alteraciones en la biosíntesis de ácidos biliares (primarias y secundarias).<sup>1</sup> Otros trastornos a descartar incluyen fibrosis quística y deficiencia de alfa-1 antitripsina, la cual es infrecuente en nuestro medio. Aunque poco asequible en México, se deberá de hacer la determinación de ácidos biliares urinarios y séricos, y sus precursores, para identificar trastornos relacionados con alteraciones en la síntesis de ácidos biliares en aquellos pacientes con historia e histología sugerentes. Se refiere en la historia clínica un reporte

de tamiz metabólico normal, aunque no se detallan los estudios que lo conformaron.

Con los hallazgos de los estudios realizados en el hospital de referencia, en los cuales se evidenciaba ausencia de vesícula biliar en el ultrasonido, falta de eliminación del trazador en el gammagrama y datos sugestivos de obstrucción extrahepática en el reporte histopatológico, el paciente fue sometido a una exploración quirúrgica a los cuatro meses y 17 días de edad y, al observar una vesícula biliar pequeña con obstrucción distal del conducto hepático común al momento de realizar la colangiografía, el diagnóstico era muy sugerente de AVB, por lo que se le realizó una cistoportoanastomosis y toma de biopsia hepática en cuña. Sin embargo, el procedimiento fue infructuoso y no se logró restablecer el flujo biliar. Dada la progresión del daño hepático, fue enviado a nuestro hospital para su ingreso al protocolo de trasplante hepático.

Aunque visto de forma retrospectiva, la interpretación se facilita, el cuadro no parece corresponder al de una AVB, misma que se diagnosticó, y por la cual se le realizó un procedimiento de derivación. Desde la primera biopsia se encuentra ausencia de conductos interlobulillares, sugerente de escasez de conductos interlobulillares intrahepáticos. Para hacer este diagnóstico se requieren un número de seis a 10 espacios porta como mínimo y tener un índice de conductos biliares interlobulillares/área portal menor de 0.5 a 0.75.<sup>6</sup> En la primera biopsia sólo contamos con cuatro espacios porta y desconocemos el tiempo exacto transcurrido entre una biopsia y otra. En la segunda biopsia se observa incremento de la fibrosis, con presencia de puentes fibrosos que rodean a nódulos de regeneración, y sólo en dos de los 17 espacios porta fue posible documentar la presencia de conducto interlobulillar, por lo que se estableció el diagnóstico de escasez de conductos biliares interlobulillares. Esta característica es común a varias entidades, tanto genéticas, metabólicas, infecciosas como inmunológicas, pero, junto al hallazgo de embriotoxon posterior, anomalías car-

diovasculares intra y extracardiacas como la CIA y la hipoplasia de la arteria pulmonar, se puede integrar el diagnóstico de síndrome de Alagille (SAG).

No existe referencia alguna en la historia clínica sobre las características faciales del paciente que son posibles de encontrar en el SAG. Se descartó la presencia de vértebras en alas de mariposa asociadas al mismo.

El diagnóstico de AVB no debe basarse exclusivamente en los resultados del gammagrama hepatobiliar, ya que la falta de excreción puede estar relacionada con colestasis intrahepática grave más que con obstrucción extrahepática. En una serie de 92 pacientes con SAG, hubo ausencia de paso del trazador en 61% de los casos.<sup>7</sup> La presentación clínica del SAG puede ser similar a la AVB extrahepática, por lo que hasta un tercio de los pacientes con SAG son sometidos a laparotomía y colangiografía transoperatoria que muestran hallazgos sugestivos de AVB y en los que posteriormente se demuestra reúnen los criterios para SAG. Esto sugiere la posibilidad de que ambas entidades coexistan en la misma persona, o bien, que se haya hecho un diagnóstico erróneo de AVB.<sup>8</sup>

El SAG o displasia arteriohepática, es un desorden multisistémico de herencia autosómica dominante que involucra hígado, corazón, ojos, cara, sistema óseo y otros sistemas. Se han demostrado mutaciones en el gene Jagged 1, el cual codifica para uno de los cinco ligandos importantes descritos (Jagged-1, Jagged-2, Delta-like-1, Delta-like-2, Delta-like-3) en la vía de señalamiento Notch, y que ha sido involucrada en la determinación celular y regulación del desarrollo del epitelio biliar hasta en 94% de los pacientes.<sup>9,10</sup> Las proteínas de señalamiento Notch se expresan ampliamente en el organismo, y su papel en el desarrollo humano y en la enfermedad está poco entendido.<sup>7</sup> Trabajos recientes demuestran que el SAG, aunque con un fenotipo diferente, también se puede deber a mutaciones en los receptores Notch, de los cuales existen 4 tipos: Notch-1, Notch-2, Notch-3 y Notch-

4; específicamente en el tipo Notch 2, que tiene su importancia en la formación de conductos a partir de la placa ductal.<sup>11,12</sup>

Las manifestaciones clínicas del SAG son muy variables y van desde casos subclínicos hasta grados graves de la enfermedad con falla hepática y malformaciones cardíacas complejas, incluso en varios miembros de una misma familia, por lo que el asesoramiento genético y búsqueda intencionada en los familiares del caso índice es imprescindible.

El diagnóstico ha sido basado tradicionalmente en el hallazgo de escasez de conductos interlobulillares (presente en 91% de los casos), asociada con al menos tres de los cinco criterios mayores que son: colestasis (94%), facies característica (91%), anomalías vertebrales (67%), anomalías oculares (80%) y malformaciones cardíacas (92%).<sup>7,13,14</sup> Series importantes de pacientes con SAG han demostrado que la escasez de conductos está presente en 60% de niños, a los cuales se les realizó la biopsia antes de los seis meses de edad y en 95% cuando la biopsia fue obtenida después de esta edad.<sup>7,15-18</sup>

Los dismorfismos faciales se caracterizan por frente amplia, hipertelorismo, ojos hundidos, mentón puntiagudo, así como nariz recta con punta abultada. Se han reportado otros hallazgos menos frecuentes; existe afección renal en 40-70% de los casos, la que se caracteriza por una gran variedad de alteraciones estructurales y funcionales primarias y adquiridas, tales como falla renal, riñón solitario, riñón ectópico, pelvis bífida, duplicación de uréter, siendo la acidosis tubular renal la más frecuentemente encontrada.<sup>19</sup> También se pueden presentar cambios retinianos pigmentarios, insuficiencia pancreática y hemorragia intracraneal hasta en 15% de los casos. Otros hallazgos son el retardo en el crecimiento y del desarrollo psicomotor.<sup>7</sup>

La estenosis de la arteria pulmonar es característica de esta entidad y una de las manifestaciones más frecuentes, hasta en 67% de los pa-

cientes, pero también están presentes otras anomalías vasculares a nivel cerebral, aórtico, renal, celíaco, mesentérico y en subclavias, siendo causa hasta de 34% de la mortalidad en este grupo de pacientes, sobre todo en etapas tempranas.<sup>7,20</sup> Las hemorragias intracraneales inexplicables se presentan en 14 a 25% de los pacientes.<sup>20,21</sup>

Los resultados de los estudios iniciales de gammagrafía, colangiograma y biopsia hepática pueden mimetizar a aquellos que se observan en la AVB, por lo que se deben buscar intencionadamente los otros hallazgos clínicos y antecedentes familiares con el objetivo de evitar someter al paciente a un procedimiento quirúrgico innecesario.

Algunos reportes en la literatura sugieren que los pacientes con SAG, a los cuales se les realizó un procedimiento de hepatopuertoenteroanastomosis o colecistoprostomía, tienen peor pronóstico y requieren de trasplante hepático en un porcentaje elevado (43%). Debido a que no existe un beneficio con el procedimiento de derivación, éste debe de ser evitado.<sup>14,22,23</sup>

El trasplante hepático está indicado en 21-33% de los pacientes con SAG, ya sea por falla hepática crónica, hipertensión portal o alteración en la calidad de vida por falla de crecimiento, xantomatosis excesiva o prurito intratable.<sup>22-24</sup>

Este paciente presentó complicaciones propias de la hepatopatía crónica colestásica (fracturas por osteopenia, hipertensión portal, encefalopatía, sangrado de tubo digestivo) y de la cirugía de derivación (colangitis), así como de su cardiopatía, la cual le condicionaba cuadros de insuficiencia cardíaca, muchos de los cuales pudieron ser confundidos con procesos infecciosos de vías respiratorias bajas. En el último internamiento presentó hemorragia masiva, presumiblemente por várices esofágicas o gastropatía hipertensiva secundarias a hipertensión portal, que lo llevó a un choque hipovolémico. Cursó también con insuficiencia renal, secundaria quizás al evento

de choque, o bien relacionada a su padecimiento de base y una probable infección de vías urinarias, tal como lo sugiere el examen general de orina alterado.

Los diagnósticos finales de este caso son:

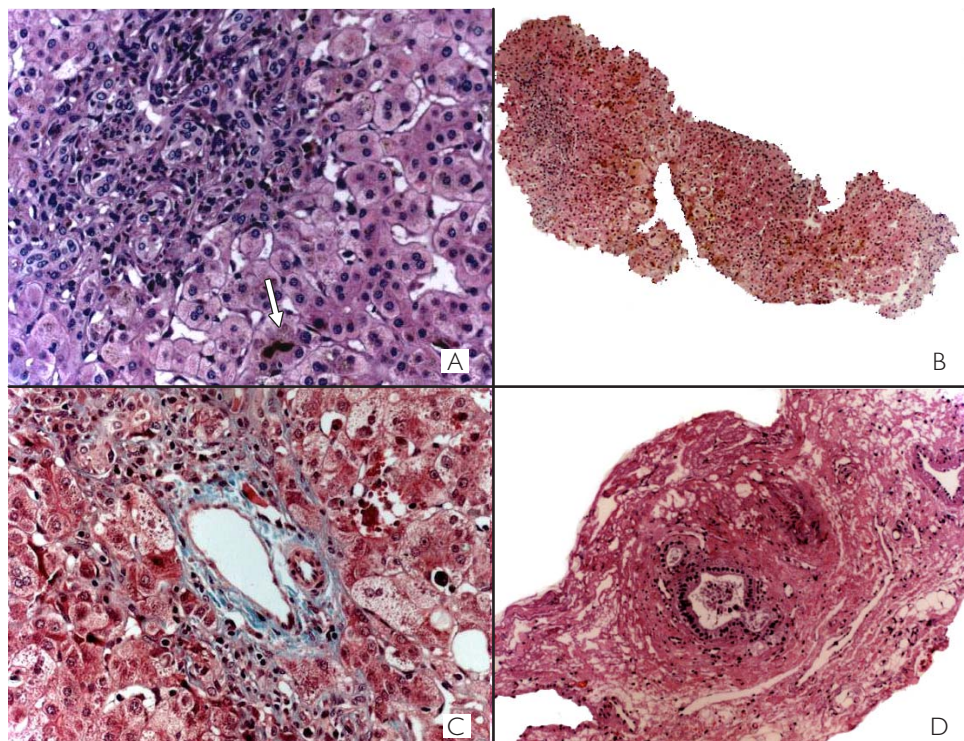
1. Lactante mayor con desnutrición crónica.
2. Síndrome de Alagille.
3. Hipoplasia periférica difusa de ambas ramas de la arteria pulmonar.
4. CIA.
5. Postoperado de cistoportoanastomosis y apendicectomía.
6. Síndrome de hipertensión portal.
7. Insuficiencia renal.
8. Várices esofágicas.
9. Insuficiencia hepática.
10. Hemorragia de tubo digestivo masiva que lo llevó a choque hipovolémico y finalmente a la muerte.

### Anatomía patológica

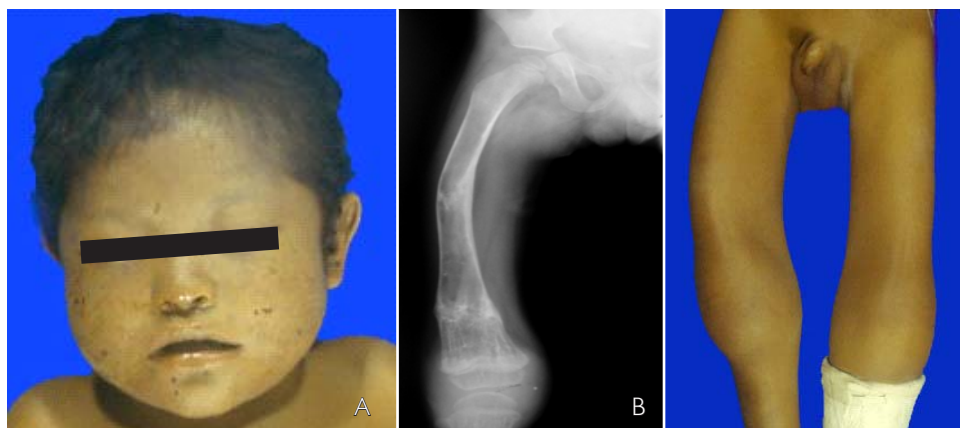
El paciente fue referido de otra Institución con las laminillas histológicas de la biopsia hepática inicial y de los tejidos tomados durante la cirugía.

La revisión de la primera muestra parénquima hepático con cuatro espacios porta, en los que se observa proliferación de colangiolas, infiltrado linfocitario y colestasis, no se identificó conducto biliar interlobulillar y se interpretaron como secundarios a obstrucción parcial del flujo biliar.

En la biopsia hepática transquirúrgica, se identifican 17 espacios porta con conducto biliar en sólo dos de ellos, lo que nos da una relación CB/EP = 0.1 (conducto biliar interlobulillar/espacio porta) (normal >0.9), y establece el diagnóstico de escasez de conductos biliares en niños mayores de 38 semanas de gestación. Sin embargo, se tiene que recordar que en el SAG el número de conductos biliares puede ser normal al nacimiento y la disminución de éstos puede presentarse posteriormente; el tiempo varía de paciente a paciente. Los hepatocitos muestran colestasis y transformación pseudoacinar y gigantocelular focal. El conducto hepático no presenta alteraciones (Fig. 1).



**Figura 1.** A. Fotomicrografía de la biopsia hepática inicial que muestra proliferación de colangiolas e infiltrado linfocitario en el espacio porta y colestasis (flecha). B. La biopsia hepática muestra 3 espacios porta y colestasis intensa. C. Espacio porta interlobulillar, nótese la ausencia de conducto biliar. Los hepatocitos con degeneración globoide y transformación pseudoacinar. D. Conducto hepático con luz permeable, epitelio íntegro y pared sin alteraciones.



**Figura 2.** A. Facies característica. B. Deformidad de miembros inferiores.

La discordancia entre los diagnósticos establecidos en el hospital de referencia y el nuestro, ilustran la dificultad en la interpretación de biopsias hepáticas con un número reducido de espacios porta, ya que para establecer el diagnóstico de escasez de conductos biliares se necesitan, para algunos autores, un mínimo de cinco espacios porta y, para otros, más de 10 espacios.<sup>12,15</sup>

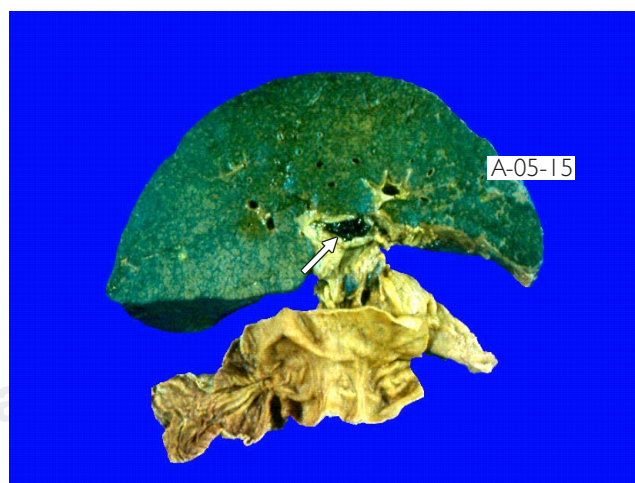
Los hallazgos morfológicos en la autopsia son característicos del SAG; este paciente presentó además algunas alteraciones poco frecuentes, las cuales describiré por aparatos y sistemas. El paciente presentó una facies peculiar con frente ancha, nariz afilada y micrognatia, embriotoxon posterior así como ictericia colestásica intensa. La extremidad pélvica derecha con deformación y adelgazamiento de la porción distal del muslo y aumento del volumen de la rodilla. En la pierna izquierda existía un aparato de yeso (Fig. 2).

Alteraciones cardiovasculares: se encontró cardiomegalia global e hipoplasia de la arteria pulmonar izquierda, la cual tenía un tercio del calibre de la arteria contralateral (Fig. 3). A la apertura de cavidades existía una CIA de 0.8 cm e hipertrofia de la pared de ambos ventrículos.

Alteraciones hepáticas: el hígado estaba aumentado de tamaño y peso, presentando una superficie externa multinodular, verde oscura, con múltiples adherencias firmes con el intestino. Se identificó la anastomosis de la vesícula biliar con



**Figura 3.** Fotografía del bloque cardiovascular en donde se observa hipoplasia de la arteria pulmonar izquierda (API).



**Figura 4.** Hígado color verde con nódulos pequeños irregulares. La derivación bilio-digestiva íntegra. En los conductos biliares se observan tapones de bilis espesa (flecha).

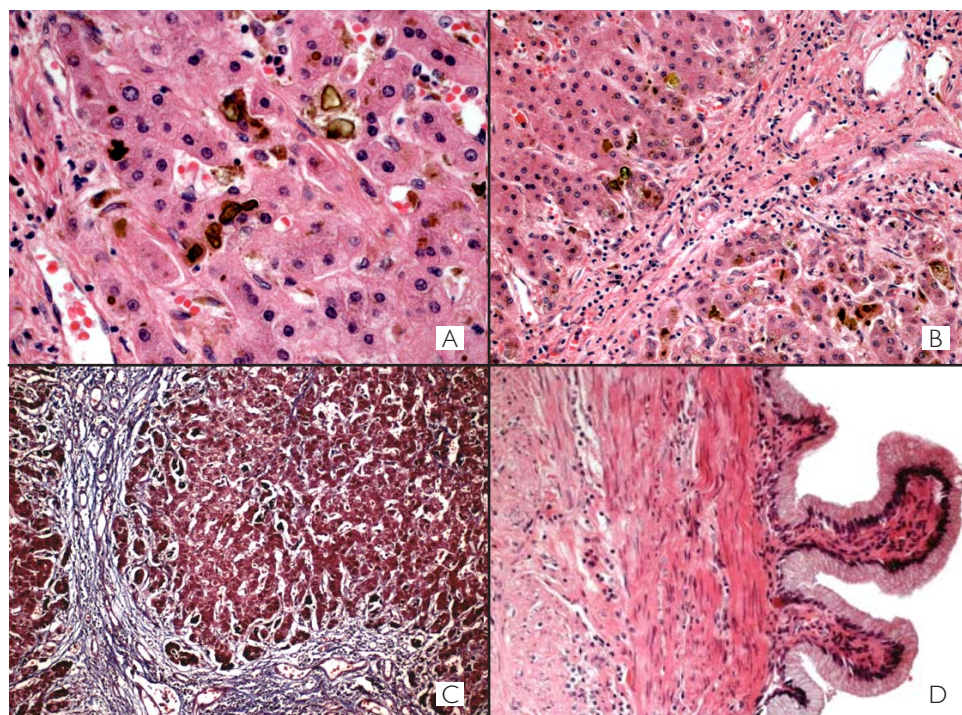
el duodeno íntegra y no funcionante, la vesícula biliar estaba dilatada y contenía lodo biliar. Los conductos biliares cercanos al hilio estaban dilatados (Fig. 4). El parénquima era verde intenso y presentaba nódulos irregulares de tamaño variable. Microscópicamente se observó cirrosis biliar con actividad leve y colestasis intensa ductal y celular (Fig. 5).

En el tubo digestivo se encontraron 500 mL de sangre en estómago y duodeno, y la mucosa de estómago e intestino de color verde amarillento por depósito de pigmento biliar.

Alteraciones renales y genitourinarias: en nuestro paciente, los testículos estaban descendidos; microscópicamente se observó parénquima prepupal con tubos seminíferos de tamaño irregular y disminución en el diámetro. Existía ausencia casi total de células germinales, las células de Sertoli y de Leydig contenían depósito de pigmento café amarillento en el citoplasma que, por tinciones especiales y ultraestructura, correspondió a lipofuscina y en la luz de los tubos se identificaron microcalcificaciones concéntricas (microlitiasis)(Fig. 6).

En pacientes con SAG se ha informado retardo en la pubertad, testículos pequeños, hipogonadismo, y en adultos, ausencia de células germinales. Sin embargo, no existen informes de los hallazgos morfológicos en testículos de niños prepúberes. El depósito de lipofuscina en células de Leydig y de Sertoli no ha sido informado en la literatura y puede proponerse que está relacionado con el hipogonadismo observado en el SAG; en nuestra experiencia, el depósito de lipofuscina en células de Sertoli y de Leydig no se observa en otros padecimientos que cursen con colestasis crónica.

Los riñones estaban disminuidos de tamaño con superficie externa lisa, verde oscura; al corte, la relación corteza-médula estaba conservada. El estudio histológico mostró necrosis tubular aguda y depósito de pigmento biliar en la luz de los túbulos. Los glomérulos presentaban aumento de tamaño y proliferación mesangial difusa. Las paredes capilares estaban engrosadas y en las tinciones especiales se observó alteración de la membrana basal con formación de espolones que separaban depósitos de material eosinófilo, así como de lípi-

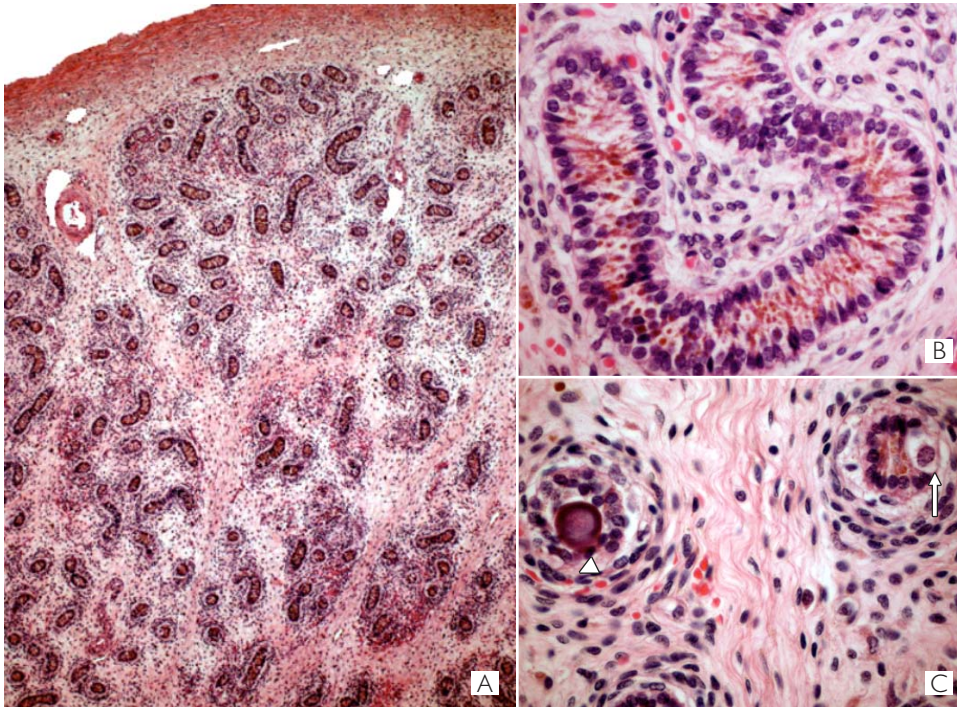


**Figura 5.** A. Hepatocitos con colestasis intensa y tapones de bilis en canaliculos. B y C. Tabiques fibrosos con escaso infiltrado por linfocitos y ausencia de conductos biliares que unen varios espacios porta (HE y tricrómico de Masson). D. Microfotografía de la vesícula biliar que no muestra alteraciones.

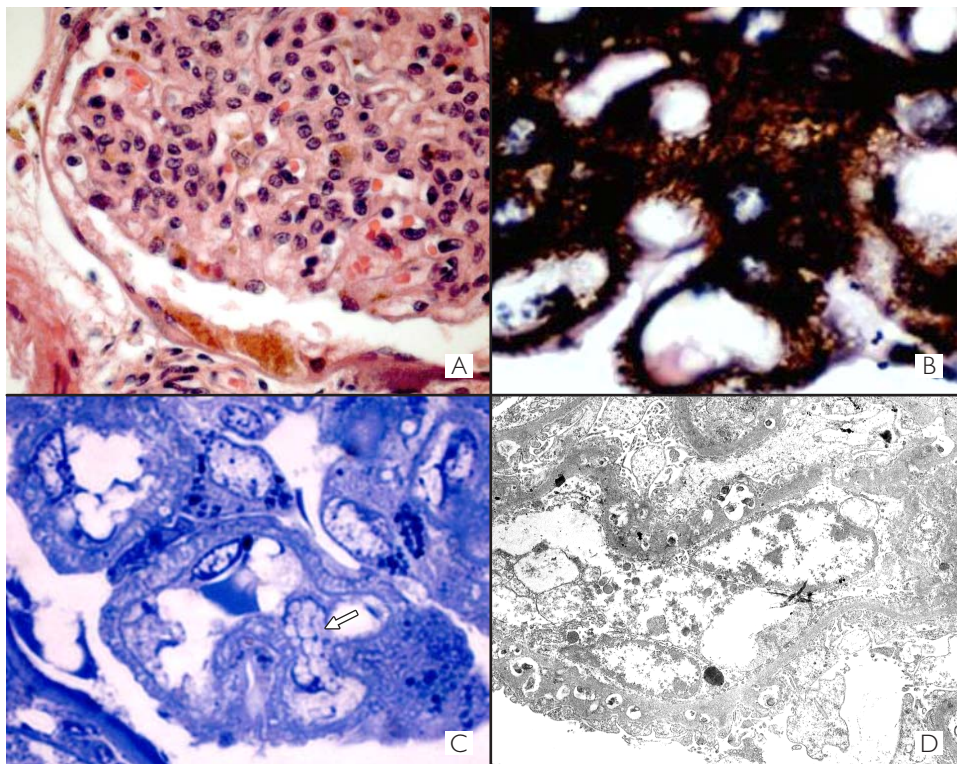


dos neutros. El estudio de ultraestructura demostró depósitos de lípidos (colesterol) y neoformación de membrana basal (Fig. 7).

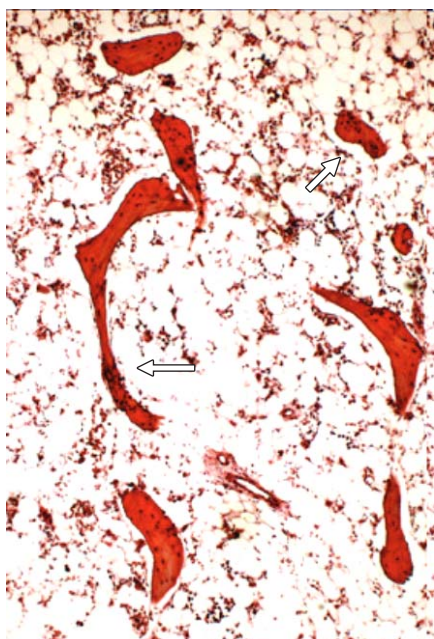
Alteraciones óseas: las fracturas con deformidad de las extremidades que presentó este paciente están relacionadas con la colestasis crónica. El estu-



**Figura 6.** A. Fotomicrografía panorámica de testículo con aumento del estroma y tubos seminíferos irregulares. B. Acercamiento de un tubo. Nótese la ausencia de células germinales y el pigmento amarillo en células de Sertoli. C. Tubo seminífero con calcificación intraluminal (cabeza de flecha) y tubo con espermatogonia y sin pigmento en el citoplasma (flecha).



**Figura 7.** A. Fotomicrografía de un glomerulo con proliferación endocapilar y pigmento amarillo en células mesangiales. B. Las membranas basales muestran espolones y engrosamiento (tinción de plata de Jones). C. Las paredes capilares con doble contorno por depósito de lípidos. Las células mesangiales muestran citoplasma vacuolado (flecha). D. Fotomicrografía de los depósitos de lípidos y neoformación de membrana basal.



**Figura 8.** Fotomicrografía de una vértebra con disminución y adelgazamiento de las trabéculas óseas (flechas).

dio por histología convencional de las vértebras y costillas muestra disminución intensa en el número y tamaño de las trabéculas óseas (Fig. 8).

El estudio histomorfométrico realizado en hueso vertebral descalcificado y sin doble marca de tetraciclina mostró osteopenia grave del tipo de la osteoporosis secundaria a insuficiencia hepática grave.

Diagnósticos anatomopatológicos finales:

Síndrome de Alagille (OMIM 118450).

Cirrosis biliar secundaria.

Glomerulonefritis membranosa.

Atrofia renal bilateral.

Atrofia testicular con disminución intensa de células germinales y depósito de lipofuscina en células de Sertoli y de Leydig.

Osteodistrofia hepática.

## Referencias

1. Miethke AG, Balistreri WF. Approach to neonatal cholestasis. En: Walkers, editor. Pediatric gastrointestinal disease. 5a ed. BC Decker Inc.; 2008. p. 789-801.
2. Suchy FJ. Approach to the infant with cholestasis. En: Liver disease in children. 3a ed. Cambridge University Press; 2007. p. 179-89.
3. Bezerra JA. Biliary atresia. En: Walkers, editor. Pediatric gastrointestinal disease. Approach to neonatal cholestasis. 5a ed. BC Decker Inc.; 2008. p. 817-29.
4. Screiber RA, Kleinman RE. Biliary atresia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002; 35: S11-6.
5. Karrer FM, Price MR, Bensard DD, Sokol RJ, Narkewicz MR, Smith DJ, et al. Long-term results with the Kasai operation for biliary atresia. Arch Surg. 1996; 131: 493-6.
6. Balistreri WF. Intrahepatic cholestasis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002; 35: S17-23.
7. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, Krantz ID, Spinner NB, Piccoli DA. Features of Alagille syndrome in 92 patients: Frequency and relation to prognosis. Hepatology. 1999; 29: 822-9.
8. Ruben E, Quiros-Tejeria RE, Ament ME, Heyman MB, Martin MG, Rosenthal P, et al. Variable morbidity in Alagille syndrome: A review of 43 cases. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999; 29: 431-8.
9. Oda T, Elkahloun 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: 235-42.
10. Li L, Krantz ID, Deng Y, Genin A, Banta AB, Collins CC, et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged 1, which encodes a ligand for Notch 1. Nat Genet. 1997; 16: 243-51.
11. McDanieli R, Warthen DM, Sánchez-Lara PA, Pai A, Krantz ID, Piccoli DA, et al. NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the Notch Signaling Pathway. Am J Hum Genet. 2006; 79: 169-73.
12. Lemaigre FP. Notch signaling in bile duct development: New insights raise new questions. Hepatology. 2008; 358-60.
13. Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Odievre M, Dommergues JP. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. J Pediatr. 1987; 110: 195-200.
14. 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.
15. Kahn E. Paucity of interlobular bile ducts. Arteriohepatic dysplasia and nonsyndromic duct paucity. Perspect Pediatr Pathol. 1991; 14: 168-215.

16. Hasida Y, Yunis EJ. Syndromatic paucity of the interlobular bile ducts: Hepatic histopathology of the early and end stage liver. *Pediatr Pathol.* 1988; 8: 1-15.
17. Dahms BB, Petrelli M, Wyllie R, Henoch MS, Halpin TC, Morrison S, et al. Arteriohepatic dysplasia in infancy and childhood: A longitudinal study of six patients. *Hepatology.* 1982; 2: 350-8.
18. Ghishan FK, LaBrecque DR, Mitros FA, Younoszai MK. The evolving nature of "Infantile obstructive cholangiopathy". *J Pediatr.* 1980; 97: 27-32.
19. Harendza S, Hubner CA, Glaser C, Burdelski M, Thaiss F, Hansmann I, et al. Renal failure and hypertension in Alagille syndrome with a novel JAG1 mutation. *J Nephrol.* 2005; 18: 312-7.
20. 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.
21. Hoffenberg EJ, Narkewicz MR, Sondheimer JM. Outcome of syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome) with onset of cholestasis in infancy. *J Pediatr.* 1995; 127: 220-4.
22. Markowitz J, Daum F, Kahn EI, Schneider KM, So HB, Altman RP, et al. Arteriohepatic dysplasia I. Pitfalls in diagnosis and management. *Hepatology.* 1983; 3: 74-6.
23. Tzakis AG, Reyes J, Tepetes K, Tzoracoleftherakis V, Todo S, Starzl TE. Liver transplantation for Alagille's syndrome. *Arch Surg.* 1993; 128: 337-9.
24. Englert C, Grabhorn E, Burdelski M, Granschow R. Liver transplantation in children with Alagille syndrome: Indications and outcome. *Pediatr Transplant.* 2006; 10: 154-8.