

MANIFESTACIONES RENALES EN PACIENTES CON SÍNDROME DE ALAGILLE: Reporte de casos y revisión de la literatura

A Castillo^a, M Contreras^a, R Gastelbondo^b, LE González^b y Felipe Ordóñez^c

RESUMEN

El síndrome de Alagille es una condición autosómica dominante que se define clínicamente por alteraciones de cinco sistemas principales: escasez de ductos biliares con colestasis crónica, compromiso cardíaco (estenosis pulmonar), óseo (vértebras en mariposa), oftálmico (embriotoxon posterior) y de la cara (facies dismórficas leves pero reconocibles). La afectación renal es común en estos pacientes; sin embargo, no hace parte de los criterios que definen el síndrome. Reportamos los casos de 3 pacientes con síndrome de Alagille y compromiso renal y realizamos una revisión de la literatura para establecer la importancia de incluir la evaluación de este sistema en el diagnóstico del síndrome. Concluimos que el compromiso renal es frecuente, y por lo tanto sugerimos que en todos los casos se evalúe la posibilidad de compromiso renal tanto a nivel estructural como funcional glomerular y tubular.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Alagille (ALGS; OMIM 118450) es una condición autosómica dominante causada por mutaciones en el gen *JAGGED1* y con menor frecuencia, en el gen *NOTCH2*. El desorden se define por una escasez de ductos hepáticos interlobulares con colestasis crónica asociada, compromiso cardíaco, óseo, oftálmico y facies características. La afectación renal es común en estos pacientes, reportándose en la literatura una prevalencia hasta del 70%. A pesar de ser muy frecuente, no hace parte de los criterios que definen el síndrome. En este trabajo, reportamos los casos de tres pacientes con

síndrome de Alagille y anomalías renales y realizamos una revisión de la literatura, con el fin de establecer la importancia de incluir el daño renal como uno más de los criterios de diagnóstico de este síndrome.

REPORTE DE CASOS

Primer caso

Paciente de sexo masculino de 2 años y 9 meses quien es hospitalizado por cuadro febril, con diagnóstico de síndrome de Alagille desde los 2 meses de edad por biopsia hepática que evidencia hipoplasia de vías biliares, ecocardiograma con estenosis arteria pulmonar derecha, radiografía de columna torácica con vertebra T7 en alas de mariposa.

A los 3 meses de edad presenta episodio de infección urinaria, documentándose acidosis tubular renal, hidroureteronefrosis derecha e hipoplasia renal izquierda por ecografía de vías urinaria, cistouretrografía miccional descarta reflujo vesicoureteral, gammagrafía DMSA: riñones sin lesiones focales, riñón derecho con aporte cortical del 76%, e izquierdo del 24%, renograma secuencial de filtración glomerular con riñón izquierdo disminuido de tamaño y función diferencial del 23%, riñón derecho con hidronefrosis no obstructiva con función diferencial del 76%.

Durante hospitalización presenta tensiones arteriales elevadas (percentiles de 99-99+5) tanto para sistólica y diastólica iniciándose manejo con calcio-antagonista. Se toman otros parámetros: hipalbuminemia, índice proteinuria/creatinuria aislada, en rango nefrótico y dislipidemia severa: síndrome nefrótico. Ecografía renal y de vías urinarias y gammagrafía renal con DMSA sin cambios con respecto a las previas. Se realizan todos los estudios de formas secundarias para síndrome nefrótico estudios inmunológicos e infecciosos todos negativos. Se solicita biopsia renal.

a. Residente de Pediatría. Universidad del Rosario.

b. Nefrólogo Pediatra. Universidad del Bosque.

c. Hepatólogo Pediatra.

Departamento de Nefrología Pediátrica.
Fundación Cardiolinfantil. Instituto de Cardiología.
Bogotá, Colombia.

Segundo caso

Paciente de 4 años de edad, que es hospitalizado para exámenes pre-trasplante hepático, con diagnóstico de síndrome de Alagille desde los 5 meses de vida con biopsia hepática que reporta atresia de conductos biliares con hepatitis crónica, ecocardiograma con estenosis de rama izquierda de la pulmonar y radiografía de columna vertebral torácica con alteraciones en alas de mariposa y facies típicas. Por episodio de infección urinaria, a los 7 meses de edad, se le documenta reflujo vesicoureteral izquierdo grado II/VI.

Paraclínicos estudio pretrasplante: hemograma normal, transaminasas elevadas, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipoalbuminemia, estudios infecciosos negativos, función renal conservada, índice proteinuria/creatinuria en muestra aislada normal, gases venosos con acidosis metabólica anión gap sérico normal, anión gap urinario positivo, calciuria/creatinuria normal. Se hace diagnóstico de acidosis tubular tipo 1 distal. Se inicia solución de bicarbonato de sodio. Ecografía de vías urinarias: riñón derecho: 66x38x35mm, riñón izquierdo: 69x36x31mm, sin alteraciones.

Tercer caso

Paciente femenina de 20 meses de edad hospitalizada para estudios pre-trasplante hepático por colestasis severa con curso clínico hacia cirrosis hepática y estudio de síndrome de Alagille. Clínicamente con importante falla de medro. Diagnóstico de atresia de vías biliares a los 3 meses de vida por biopsia hepática.

Estudios pretrasplante: Hemograma normal, hipoalbuminemia, creatinina 0.3mg/dl. Hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina directa, transaminasas elevadas, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Ecografía renal y vías urinarias con riñones disminuidos de tamaños, ecocardiograma con estenosis leve en el origen de las pulmonares y radiografía de columna vertebral dentro de límites normales.

Valoración por oftalmología observó embriotoxon posterior. Durante hospitalización presenta infección de vías urinarias asociada a fiebre (urocultivo positivo para *E. Coli*), hipertensión arterial manejada con calcio-antagonista.

Por hallazgos de hipoplasia renal e infección de vías urinarias se realiza gammagrafía renal DMSA funcional diferencial riñón izquierdo del 57% y del derecho del 43%, negativo para pielonefritis y cicatrices, renograma secuencial con filtración glomerular con tasa de filtración glomerular absoluta: 21,3 ml/min, aporte funcio-

nal 55% riñón izquierdo y 45% con diagnóstico de insuficiencia renal crónica. Pielocolestasias bilaterales de tipo no obstructivas gases venosos sin acidosis metabólica, cistouretrografía miccional descarta reflujo vesicoureteral. Índice de proteinuria/creatinuria en rango nefrótico Se presenta en junta para considerar trasplante combinado hígado-riñón.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

El síndrome de Alagille (ALGS; OMIM 118450) es una condición autosómica dominante que compromete múltiples sistemas,¹ causada en la mayoría de los casos por mutaciones en el gen JAGGED1 (JAG1) que codifica un ligando en la vía de señalización Notch, y en el 2% de los pacientes por mutaciones en otro miembro de esta vía, el gen NOTCH2.² Descrito inicialmente hace aproximadamente 35 años,³ el desorden se define clínicamente por los "criterios clásicos", basados en el compromiso de cinco sistemas principales (*Tabla 1*): una escasez de ductos biliares con colestasis crónica, compromiso cardíaco (estenosis de la arteria pulmonar), óseo (vértebras en mariposa), oftálmico (embriotoxon posterior) y de la cara (facies dismórficas leves pero reconocibles).¹ Inicialmente, en la serie de Alagille y cols.³ se denominaba el síndrome como "completo" cuando tenía los cinco criterios, y "parcial" si sólo 3 o 4 estaban presentes. Ahora, los síndromes completos y parciales se denominan como una sola entidad, síndrome de Alagille.⁴

En el síndrome de Alagille la frecuencia en afectación de órganos es la siguiente: hepática (95%), cardiovascular (92%), facies (91%), ojos (78%), vértebras (70%) y renal (40-70%)(4).

MANIFESTACIONES RENALES

Mutaciones asociadas a alteraciones en la expresión de JAG1 (haploinsuficiencias) están relacionadas con una nefrogénesis anormal, pues este gen está involucrado en la generación de las yemas ureterales, estructuras tubulares y glomerulares durante todas las fases de la embriogénesis renal.⁴

Así también, mutaciones en el receptor de NOTCH 2, han sido identificadas en pacientes con síndrome de Alagille sin mutaciones JAG1; encontrándose en estas mayor afectación renal.⁶

Estos genes hacen parte de la vía de señalización Notch, mecanismo de señalización intercelular conservado evolutivamente; perteneciendo el JAG1 a un ligando de esta vía y el NOTCH2 a un receptor.⁷ Existe evidencia que esta vía de señalización es fundamental para el desarrollo del riñón, segmentación y diferenciación de la estructuras de la nefrona.

Además, datos recientes sugieren el papel importante que cumple esta vía en la regeneración después de una falla renal aguda.⁷

La afectación renal se ha reportado en un 40-70% de los casos del síndrome de Alagille, incluyendo: enfermedad renovascular (estenosis de la arteria renal), hipertensión arterial, insuficiencia renal aguda y crónica, enfermedad quística renal, agenesias o hipoplasias renales, duplicación de uréteres, acidosis tubular renal, reflujo vesíco-ureteral, nefritis túbulo intersticial y cambios glomerulares.^{2,4,6}

Dada la prevalencia de anomalías renales asociadas al síndrome de Alagille, se han realizados múltiples investigaciones para estudiar esta relación; entre ellos, el trabajo realizado por Alagille y colaboradores en 1987, obteniéndose una prevalencia del 73,9% de afectación renal y el estudio retrospectivo realizado en el Hospital Infantil de Philadelphia, EE.UU. en el 2011, encontrándose una prevalencia de afectación renal de 39% en esa cohorte de pacientes, siendo las más frecuentes la displasia renal (58,9%), la acidosis tubular renal

(9,5%), reflujo vesíco-ureteral (8,2%) obstrucción urinaria (8,2%), falla renal crónica (5,4%) y la enfermedad renal en estado terminal (4,1%).²

Con relación a las alteraciones glomerulares, en el síndrome de Alagille el hallazgo clásico es la acumulación de depósitos de lípidos en el mesangio, denotándose como mesangiolipidosis, descrita por Habib y colaboradores en una revisión de 26 pacientes en 1987;⁸ describiéndose además, depósitos de lípidos en la membrana basal glomerular y tubular,⁶ lo que contribuye a la presencia de proteinuria (la mayoría de veces, en rango sub-nefrotico);⁶ insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica y en algunos casos glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

En lo que respecta a hipertensión arterial (origen renovascular), las alteraciones de la vasculatura periférica que ocurren en el síndrome de Alagille están relacionadas con la disminución de expresión del JAG1 a nivel de las células endoteliales, resultando en un desarrollo anormal del músculo liso y pudiendo ser responsables de la estenosis de las arterias renales frecuentemente descrita en este síndrome.⁹

Igualmente, se han descrito diagnósticos de síndrome de Alagille en la edad adulta sin afectación hepática, siendo su principal manifestación la insuficiencia renal secundaria a enfermedad renovascular e hipertensión arterial refractaria y de difícil manejo.⁴

Tabla 1. Criterios clásicos de síndrome de Alagille

Características	Descripción
Colestasis	Presentación típica como ictericia en el período neonatal, asociada con heces acólicas.
Facies	Frente ancha, ojos hundidos, nariz recta con punta bultosa, mentón puntiagudo dándole a la cara una forma triangular y orejas prominentes.
Enfermedad cardíaca	Más frecuentes estenosis de la arteria pulmonar y en un 30% defectos septales auriculares o ventriculares, tetralogía de Fallot o atresia pulmonar.
Anomalías de las vertebrae	Características de vértebras en mariposa, una apariencia radiológica dada por fusión incompleta de los arcos anteriores de las vertebrae, con otros reportes de hemivértebras, fusión con vértebras adyacentes y espina bifida oculta.
Embriotoxon posterior	Un prominente anillo de Schwalbe alrededor de la córnea y el iris, también observado en un 8% al 15% en sujetos normales.

Adaptada de Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. Eur J Hum Genet. 2012;20(3):251-7.

CONCLUSIONES

En nuestro reporte de casos observamos que los tres pacientes presentaban manifestaciones renales, algunas de ellas sin diagnosticar. Teniendo en cuenta que el compromiso renal es frecuente, este debe ser sospechado y estudiado en todos los niños con Síndrome de Alagille; además, de considerar un cuidadoso seguimiento de la tensión arterial, función tubular, función glomerular y estudios imagenológicos para descartar alteraciones funcionales y estructurales posteriores, mejorando así calidad de vida y pronóstico del síndrome.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Turnpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(3):251-7.
- Kamath BM, Podkameni G, Hutchinson AL, Leonard LD, Gerfen J, Krantz ID, Picolli DA, Spinner NB, Loomes KM, Meyers K. 2012. Renal anomalies in Alagille syndrome: A disease-defining feature. *Am J Med Genet Part A* 158A:85-89.
- Alagille D, Odievre 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(1):63-71.
- Shrivastava R, Williams A, Mikhail A, Roberts D, Richards M, Aithal V. An unusual cause of hypertension and renal failure: a case series of a family with Alagille syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(5):1501-6.
- Subramaniam P, Knisely A, Portmann B, Qureshi SA, Aclimandos WA, Karani JB, et al. Diagnosis of Alagille syndrome-25 years of experience at King's College Hospital. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(1):84-9.
- Davis J, Griffiths R, Larkin K, Rozansky D, Troxell M. Glomerular basement membrane lipodosis in Alagille syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(6):1181-4.
- Gupta S, Li S, Abedin MJ, Wang L, Schneider E, Najafian B, et al. Effect of Notch activation on the regenerative response to acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;298(1):F209-15.
- Habib R DJ, Gubler MC, Hadchouel M, Gautier M, Odievre M, Alagille D. Glomerular mesangioliipidosis in Alagille syndrome (arteriohepatic dysplasia). *Pediatr Nephrol.* 1987;1(3):455-64.
- Bérard E, Sarles J, Triolo V, Gagnadoux MF, Wernert F, Hadchouel M, et al. Renovascular hypertension and vascular anomalies in Alagille syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1998;12(2):121-4.