

Síndrome de Alagille, reporte de un caso y revisión de la literatura

Alagille Syndrome, case study and literature review

Síndrome de Alagille, relato de caso e revisão de literatura

María Victoria Charquero¹, María Laura Rovella², Martín Notejane³,
Alejandra Vomero³, Martín Vázquez⁴, Loreley García⁵

Resumen

El síndrome de Alagille es una patología poco frecuente, de herencia autosómica dominante. Se caracteriza por la presencia de colestasis crónica progresiva ocasionada por hipoplasia de las vías biliares; anomalías vertebrales, oculares y cardíacas, y fenotipo facial particular. Entre sus diagnósticos diferenciales se incluyen las infecciones, enfermedades endocrinometabólicas, atresia biliar y causas idiopáticas. El pronóstico de este síndrome es variable y depende de la entidad de la afectación hepática y los defectos cardiovasculares. El abordaje terapéutico suele ser interdisciplinario e individualizado, enfocado en el control sintomático, prevención de la malnutrición y el déficit de vitaminas liposolubles.

Se presenta el caso de un lactante de 2 meses en el que se estudiaron las causas más frecuentes de colestasis y se llegó al diagnóstico de síndrome de Alagille. Se describe su abordaje terapéutico y seguimiento.

Palabras clave: Síndrome de Alagille

Colestasis

Lactante

Summary

Alagille syndrome is an inherited autosomal dominant rare disease. It is characterized by the presence of progressive chronic cholestasis caused by hypoplasia of the bile ducts; vertebral, ocular and cardiac anomalies, and particular facial phenotype. Its differential diagnoses include infections, endocrine-metabolic diseases, biliary atresia and idiopathic causes. The prognosis of this syndrome is variable and depends on the degree of liver involvement and cardiovascular defects. The therapeutic approach is usually interdisciplinary and customized, focused on symptomatic control, prevention of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiency.

We present the case of a 2-month-old infant in whom the most frequent causes of cholestasis were studied and to whom Alagille Syndrome was diagnosed. We hereby describe its therapeutic approach and follow-up.

Key words: Alagille syndrome

Cholestasis

Infant

1. Residente Pediatría. Facultad de Medicina. UDELAR

2. Asistente Clínica Pediátrica B. Facultad de Medicina. UDELAR

3. Prof. Adj. Clínica Pediátrica B. Facultad de Medicina. UDELAR

4. Gastroenterólogo Pediatra. CHPR. Ex. Prof. Adj. Clínica Pediátrica B. Facultad de Medicina. UDELAR

5. Prof. Clínica Pediátrica B. Facultad de Medicina. UDELAR

Clínica Pediátrica B. Facultad de Medicina. UDELAR

Trabajo inédito.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Se contó con el consentimiento de la familia para el reporte del caso.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

Fecha recibido: 8 julio 2022

Fecha aprobado: 22 setiembre 2022

Resumo

A síndrome de Alagille é uma doença rara, hereditária, autossômica e dominante. Caracteriza-se pela presença de colestase crônica progressiva causada por hipoplasia das vias biliares; anomalias vertebrais, oculares e cardíacas e fenótipo facial particular. Seus diagnósticos diferenciais incluem infecções, doenças endócrino-metabólicas, atresia biliar e causas idiopáticas. O prognóstico desta síndrome é variável e depende do grau de envolvimento hepático e defeitos cardiovasculares. A abordagem terapêutica geralmente é interdisciplinar e personalizada, focada no controle sintomático, prevenção da desnutrição e deficiência de vitaminas lipossolúveis. Apresentamos o caso de uma criança de 2 meses de idade em que foram estudadas as causas mais frequentes de colestase e a quem foi diagnosticada Síndrome de Alagille. Descrevemos a sua abordagem terapêutica e seguimento.

Palavras chave: Síndrome de Alagille

Colestase

Lactente

Introducción

La colestasis se define como la reducción en la formación o el flujo de bilis que da como resultado la retención de sustancias biliares dentro del hígado que normalmente se excretan en la bilis y se eliminan en la luz intestinal⁽¹⁾.

Las recomendaciones internacionales sugieren realizar medición de bilirrubina sérica total y directa para detectar colestasis a todo lactante alimentado con fórmula o preparados que presente ictericia después de las 2 semanas de edad, o 3 semanas en pacientes alimentados con lactancia materna exclusiva y que presentan buen estado de salud. La hiperbilirrubinemia directa $>1,0$ mg/dl (17 mmol/l) se considera patológica y justifica continuar la evaluación diagnóstica⁽¹⁾.

Son múltiples las causas de colestasis en pediatría, entre las que se incluyen anomalías estructurales que causan obstrucción al flujo biliar intra o extrahepático; causas infecciosas; tóxicas o metabólicas que alteran los mecanismos de síntesis y excreción de las sales biliares. Las etiologías más frecuentes de colestasis neonatal son: atresia de vía biliar, hepatitis

neonatal idiopática, infecciosas, secundarias a nutrición parenteral, déficit de 1-antitripsina, metabólicas (tirosinemia y galactosemia), síndrome de Alagille y colestasis intrahepática familiar progresiva⁽²⁻⁴⁾.

La valoración inicial de los pacientes con colestasis neonatal debe ir dirigida al diagnóstico temprano de patologías tratables. Por sus implicancias pronósticas el pediatra debe, en primera instancia, descartar la atresia de la vía biliar, dado que su tratamiento médico-quirúrgico precoz se asocia con mejor pronóstico. Otras patologías como sepsis, hipotiroidismo, panhipopituitarismo y errores innatos del metabolismo como la galactosemia y la tirosinemia también deben considerarse por requerir tratamientos específicos⁽¹⁻⁴⁾.

El síndrome de Alagille, es una patología poco frecuente que afecta a uno de cada 100.000 recién nacidos vivos⁽⁵⁾. Se trata de una ductopenia sindrómica caracterizada por colestasis crónica, progresiva. Es una enfermedad genética, de transmisión autosómica dominante, con expresión variable, secundaria generalmente a mutaciones en el gen *JAG1*. Un pequeño número de pacientes presentan mutaciones en el gen *NOTCH2*⁽⁶⁾. Como consecuencia, se inducen alteraciones del desarrollo embriológico que afectan estructuras dependientes del mesodermo, como el aparato cardiovascular, hígado y vasos sanguíneos. Entre las mutaciones encontradas, 50%-70% son esporádicas o de novo, mientras que 30%-50% son hereditarias⁽⁷⁾.

Los primeros casos de síndrome de Alagille fueron descritos en 1973 por Watson y Millar, identificando la relación existente entre enfermedad hepática neonatal y estenosis pulmonar. El síndrome de Alagille se expresa con afectación multisistémica y variabilidad fenotípica, existen formas subclínicas y presentaciones con manifestaciones cardíacas, hepáticas o renales graves^(7,8). Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la colestasis asociada a prurito y xantomas, el compromiso cardíaco con estenosis pulmonar (pueden existir otras anomalías como tetralogía de Fallot, defectos septales, entre otras), alteraciones vertebrales (vértebras en alas de mariposa), oculares (embriotoxon posterior), hipoacusia, dismorfias faciales características (facies triangular, puente nasal ancho, ojos hundidos), renal (displasia renal) y talla baja. Asimismo, pueden asociar malformaciones vasculares sistémicas o cerebrales. Los estudios de correlación genotipo-fenotipo, no han mostrado asociación entre el tipo de mutación y la gravedad de la expresión clínica⁽⁹⁾.

Las manifestaciones clínicas aparecen entre los 2 y 3 meses de edad, relacionadas generalmente con la colestasis, realizándose el diagnóstico en los primeros meses de vida en la mayoría de los casos. El



Figura 1. Imagen de vesícula biliar atrófica.



Figura 2. Cuerpos vertebrales dorsales D7 y D11 con morfología sugestiva de vértebras "en mariposa".

diagnóstico es clínico, pudiendo confirmarse mediante estudios genéticos si estos se encuentran disponibles; la biopsia hepática si bien no es imprescindible se mantiene como un recurso de apoyo a la sospecha clínica^(10,11).

El abordaje terapéutico suele ser interdisciplinario e individualizado. El mismo estará enfocado en el control sintomático, la prevención de complicaciones de la colestasis (malnutrición y deficiencia de vitaminas liposolubles), así como tratar las malformaciones asociadas.

El objetivo de esta comunicación es describir el abordaje diagnóstico y terapéutico de un lactante pequeño con colestasis secundaria al síndrome de Alagille.

Caso clínico

Lactante de 2 meses, sexo femenino. Producto de embarazo mal controlado en cantidad y calidad. Sin antecedentes perinatales patológicos. No presentó ictericia en período neonatal. Buen crecimiento y desarrollo. Bien controlado en salud. Sin antecedentes familiares a destacar.

Consulta por ictericia de 10 días de evolución, progresiva, acompañada de hipocolia y coluria. En apirexia, sin prurito. No ingesta de tóxicos ni tisanas.

Al examen físico se encontraba reactiva, dismorfias faciales dadas por cara triangular, hipertelorismo, puente nasal ancho y frente prominente. Bien nutrida. Ictericia hasta tobillos y compromiso de palmas. Hemodinamia estable, soplo sistólico 3/6 en todo el precordio, pulsos y presión arterial normales. Abdomen sin visceromegalias. Depositiones hipocólicas en pañal (3-4 según cartilla colorimétrica de heces) y coluria.

Con planteo clínico de colestasis se solicitaron es-

tudios de laboratorio e imagen para valorar afectación multisistémica y pesquisa etiológica. Los estudios complementarios solicitados evidenciaron presencia de hiperbilirrubinemia (14,9 mg/dl) a predominio de la bilirrubina directa (13,7 g/dL), fosfatasa alcalina (FA) aumentada (698 U/L), Gamma glutamil transferasa (GGT) (508 U/L) e hipercolesterolemia (327 mg/dL) lo cual traduce un patrón colestásico. Como parámetro de lesión hepática, las transaminasas, aspartato aminotransferasa (TGO) y alanina aminotransferasa (TGP), presentaban un aumento moderado (242 U/L, 203 U/L) respectivamente. Los estudios sobre la función hepática fueron normales (crisis sanguínea, glicemia, albuminemia, amoniemia). La ecografía abdominal destacaba la presencia de una vesícula biliar contraída, atrófica, hígado y bazo sin alteraciones con vía biliar principal intra y extrahepática no dilatada (figura 1).

Para el estudio etiológico de la colestasis se solicitaron serologías para virus de hepatitis A, B, C, virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), VDRL, virus herpes simple 1 y 2, anticuerpos (Ac) anti toxoplasmosis IgM e IgG, Ac anti citomegalovirus (CMV) IgM e IgG, Ac anti rubéola IgM que fueron no reactivos. La dosificación de alfa 1 antitripsina fue normal. La pesquisa neonatal con tripsina inmunorreactiva, test de sudor, glucemia y función tiroidea fueron normales.

Se indicaron estudios para evaluar afectación multisistémica: radiografía de columna vertebral: cuerpos vertebrales dorsales D7 y D11 con morfología sugestiva de vértebras "en mariposa" (figura 2). Ecocardiograma: estenosis leve de rama pulmonar derecha. Valoración oftalmológica: embriotoxon posterior en ambos ojos, fondo de ojo sin alteraciones. Biopsia hepática: colestasis neonatal de patrón mixto,

ductopenia, índice ducto/espacio porta 2/28 y hepatitis neonatal.

Se inició tratamiento con ácido ursodesoxicólico y vitaminas liposolubles (A, D, E y K).

Presentó buena evolución clínica, con reducción de ictericia y descenso de bilirrubina directa, otorgándole alta a los 17 días de hospitalización con seguimiento ambulatorio por pediatra y gastroenterólogo pediatra.

Discusión

La paciente del caso clínico reportado presentaba colestasis clínica dada por ictericia, hipocolia y coluria. Las enfermedades que se presentan con colestasis en el lactante son múltiples⁽⁸⁾. En este caso, se solicitaron en primera instancia estudios de laboratorio para confirmar la colestasis, encontrando hiperbilirrubinemia a predominio de la bilirrubina directa con aumento de la FA y GGT e hipercolesterolemia, un patrón colestásico. Simultáneamente se avanzó en el estudio etiológico. El primer estudio imagenológico a solicitar es la ecografía abdominal. Varios parámetros ecográficos hepáticos, como el signo del cordón triangular, la morfología vesicular anormal, falta de contracción de la vesícula biliar después de la alimentación oral, falta de visualización del conducto biliar común, diámetro de la arteria hepática, relación entre el diámetro de la arteria hepática y el de la vena porta y el flujo sanguíneo subcapsular se ha sugerido como elementos orientadores de atresia biliar. Es imperativo recordar que una ecografía abdominal normal, sin embargo, no descarta la atresia biliar^(1,6,8,11).

El estudio ecográfico evidenció una vesícula presente, que, en el contexto de este paciente, con características de síndrome de Alagille, aleja el planteo de atresia de vía biliar.

Se descartaron también causas intrahepáticas de colestasis como la etiología infecciosa y el déficit de alfa 1 antitripsina. Las causas endocrinológicas y metabólicas más comunes (por no tener fallo hepático y tener glucemias normales) se excluyeron. Teniendo en cuenta que la paciente presentaba, además, dismorfias faciales y estenosis leve de la rama pulmonar derecha, se dirigieron los estudios a confirmar el probable síndrome de Alagille.

El adecuado y oportuno diagnóstico de este síndrome tiene implicancias pronósticas. La literatura refiere que los casos que generaron dudas diagnósticas respecto al diagnóstico diferencial con atresia biliar y fueron sometidos a cirugía de Kasai el pronóstico fue peor⁽¹²⁾.

El diagnóstico de síndrome de Alagille se establece con los criterios diagnósticos clínicos y/o mediante estudios genéticos moleculares. La colestasis crónica asociada a ductopenia o ausencia de ductus biliares

intrahepáticos, facies peculiar, anomalías vertebrales, anomalías oftalmológicas (principalmente embriotoxon posterior) y cardiopatía congénita (especialmente estenosis pulmonar periférica) son los cinco criterios diagnósticos mayores, los cuales estaban presentes en la paciente^(5,8).

La literatura describe como las dismorfias faciales más reportadas en este síndrome al hipertelorismo, cara triangular, frente amplia y prominente, ojos profundos, nariz recta, puente nasal amplio, aplanamiento malar, maxilar inferior pequeño y mentón puntiagudo, muchas de las cuales fueron encontradas en este caso^(5,7,8,13).

En cuanto a las características cardíacas, más del 90% de los casos tienen anomalías, siendo la estenosis de las ramas pulmonares la más frecuente. Otras lesiones cardíacas encontradas son la tetralogía de Fallot y los defectos septales, en menor proporción^(14,15).

Los hallazgos en el sistema esquelético más reportados son las vértebras torácicas en forma de alas de mariposa. Se deben a fusiones anormales de la columna vertebral que conducen a hendiduras sagitales en 80% de los casos, tal como se evidencia en esta paciente.

Dentro de los hallazgos oftalmológicos, el más frecuente es el embriotoxon posterior (79%-89%), sin afectación de la agudeza visual. Otros defectos oculares que pueden llegar a presentarse incluyen la anomalía de Axenfeld-Rieger, retinosis pigmentaria, y anomalías papilares y del disco óptico^(8,13,15,16).

Pueden existir otras anomalías, consideradas como menores: alteraciones renales estructurales y/o funcionales (40%), anomalías vasculares, xantomias, afectación de peso y talla, infecciones pulmonares recurrentes, insuficiencia pancreática, hipotiroidismo, anomalías vasculares, alteraciones neurológicas, hipogonadismo y pubertad retrasada, retraso mental, afectación del tono vocal^(5-7,13,14,17,18).

El diagnóstico del síndrome de Alagille se puede confirmar mediante biopsia hepática, la cual muestra habitualmente colestasis crónica y escasez de conductos biliares intrahepáticos. Se puede evidenciar también fibrosis de grado variable. Estos hallazgos suelen ser progresivos con la edad, en lactantes menores de seis meses pueden no estar presentes^(7,13).

El pilar genético consta de la realización de pruebas moleculares, detectando mutaciones en los genes *JAG1* o *NOTCH2*, disponibles en Uruguay^(5,7,18).

El estudio realizado por Gilbert y colaboradores en 2019 sobre las mutaciones genéticas en el síndrome de Alagille, encontró que 94,3% de las personas con este síndrome clínico tenían una variante patológica en el gen *JAG1*, 2,5% en el gen *NOTCH2* y en 3,2% no se encontraron mutaciones⁽¹⁹⁾.

Por otra parte, existe la posibilidad de realizar diagnóstico prenatal con pruebas genéticas moleculares, siendo también útil el ultrasonido fetal, especialmente el ecocardiograma fetal, para detectar un defecto estructural cardíaco significativo⁽¹⁷⁾. En el caso presentado el resultado de biopsia hepática que evidenció escasez de conductos biliares intrahepáticos apoyó el planteo diagnóstico. Teniendo los criterios clínicos y la biopsia hepática compatible, no fue necesaria la secuenciación de los genes para confirmar el síndrome de Alagille.

El abordaje terapéutico requiere un enfoque multidisciplinario, dependiendo de los hallazgos identificados. No existe un tratamiento específico, se basa en el control sintomático, especialmente del prurito, realizar un adecuado soporte nutricional y la suplementación con vitaminas liposolubles (A, D, E, K)⁽²⁰⁻²²⁾.

Para tratar el prurito severo y los xantomas se utilizan agentes que favorecen el flujo biliar (ácido ursodesoxicólico, naltrexona, rifampicina y colestiramina). En los últimos años se han incorporado nuevas estrategias farmacológicas, cuya evidencia se viene consolidando⁽²³⁻²⁵⁾.

En un ensayo aleatorizado en 29 niños con síndrome de Alagille, maralixibat, un inhibidor del transporte intestinal de ácidos biliares, redujo los ácidos biliares séricos medios y mejoró los síntomas de prurito, la calidad de vida, el crecimiento lineal y los xantomas, y fue bien tolerado. Estos hallazgos motivaron la aprobación de maralixibat por parte de la Administración de Drogas y Alimentos de los EE.UU. para el tratamiento del prurito colestásico en el síndrome de Alagille^(24,25).

La derivación biliar interna parcial quirúrgica y la exclusión ileal también se han utilizado para este propósito, sin prevenir la progresión de la enfermedad hepática^(16,17). En este caso se administraron suplementos vitamínicos liposolubles y ácido ursodesoxicólico.

La afectación cardíaca, renal y vascular se maneja de acuerdo con los síntomas y alteraciones existentes. Las anomalías oftalmológicas y vertebrales no suelen necesitar intervención^(9-11,13,15-17).

En el futuro, los nuevos enfoques terapéuticos pueden implicar la modulación de la señalización de la vía Notch, terapias celulares o la corrección de mutaciones específicas *in vitro* o *in vivo*⁽²⁶⁾.

El pronóstico de esta enfermedad a largo plazo depende de la severidad del daño hepático y las malformaciones cardiovasculares asociadas. Entre 21% y 31% de los pacientes requieren trasplante hepático por el desarrollo de cirrosis con insuficiencia hepática, hipertensión portal o prurito incoercible. Un 15% puede desarrollar complicaciones como hepatocarcinoma, insuficiencia hepática, insuficiencia pan-

creática exocrina o fibrosis hepática con hipertensión portal. La mortalidad es aproximadamente de 10%, debido a fallo cardíaco o hepático severo. Es importante a largo plazo la monitorización de la función cardíaca y renal, así como el cribado para el desarrollo de carcinoma hepatocelular^(7,10,13,15,16,18,20,26).

Conclusiones

En todo lactante pequeño que presenta colestasis es necesaria una evaluación minuciosa con el objetivo de determinar su etiología. Algunas de sus causas pueden poner en riesgo la vida y requerir un abordaje médico-quirúrgico oportuno. En este caso se visualizaron todos los criterios diagnósticos mayores del síndrome de Alagille, confirmándose esta entidad con el estudio anatomopatológico. Es prioritario el abordaje y seguimiento interdisciplinario.

Referencias bibliográficas

1. Fawaz R, Baumann U, Ekong U, Fischler B, Hadzic N, Mack C, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64(1):154-68. doi: 10.1097/MPG.0000000000001334.
2. Gottesman L, Del Vecchio M, Aronoff S. Etiologies of conjugated hyperbilirubinemia in infancy: a systematic review of 1692 subjects. *BMC Pediatr* 2015; 15:192. doi: 10.1186/s12887-015-0506-5.
3. Hondal N, Silverio C, Núñez A, Ayllón L. Colestasis del recién nacido y del lactante. *Rev Cubana Pediatr* 2010; 82(3):49-61. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v82n3/ped06310.pdf>. [Consulta: 21 agosto 2021].
4. Fischler B, Lamireau T. Cholestasis in the newborn and infant. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38(3):263-7. doi: 10.1016/j.clinre.2014.03.010.
5. Ortega S, González D, Ramos JC, Cañizo D, Peña L. Síndrome de Alagille; una patología que tener en cuenta. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2017; 19(75):267-70. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/pap/v19n75/1139-7632-pap-20-75-00267.pdf>. [Consulta: 21 agosto 2021].
6. Lane E, Murray K. Neonatal cholestasis. *Pediatr Clin North Am* 2017; 64(3):621-39. doi: 10.1016/j.pcl.2017.01.006.
7. Arocena E, Machado K, Pirez M, Montano A. Síndrome de Alagille: a propósito de un caso. *Arch Pediatr Urug* 2010; 81(3):158-62. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v81n3/v81n3a04.pdf>. [Consulta: 21 agosto 2021].
8. Ortiz L, Samudio G. Síndrome de Alagille: presentación de un caso. *Pediatr (Asunción)* 2014; 41(1):51-6. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/ped/v41n1/v41n1a07.pdf>. [Consulta: 21 agosto 2021].
9. Carmenates B, Reyes A, Peña Y, Rojas Y. Síndrome de Alagille: una causa de colestasis del lactante a tener en cuenta. *AMC* 2021; 25(5):e7647. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v25n5/1025-0255-amc-25-05-e7647.pdf>. [Consulta: 21 agosto 2021].
10. Kohut T, Gilbert M, Loomes K. Alagille syndrome: a fo-

- cused review on clinical features, genetics, and treatment. *Semin Liver Dis* 2021; 41(4):525-37. doi: 10.1055/s-0041-1730951.
11. Villamil R, Pi A, Ramírez A, Pérez A, Betancourt D, Silverio C, et al. Guía de práctica clínica en atresia de las vías biliares. *Rev Cubana Pediatr* 2020; 92(4):e1168. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v92n4/1561-3119-ped-92-04-e1168.pdf>. [Consulta: 21 agosto 2021].
 12. Fujishiro J, Suzuki K, Watanabe M, Uotani C, Takezoe T, Takamoto N, et al. Outcomes of Alagille syndrome following the Kasai operation: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int* 2018; 34(10):1073-7. doi: 10.1007/s00383-018-4316-3.
 13. Orphanet. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Síndrome de Alagille. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=es&Expert=52. [Consulta: 21 agosto 2021].
 14. Bhende V, Majmudar H, Sharma T, Pathan S, Mehta D. Nonhepatic Alagille syndrome associated with predominant cardioskeletal anomalies: a rare case. *Cureus* 2021; 13(8):e17429. doi: 10.7759/cureus.17429.
 15. Meneses K, Pinilla A, Zárata A, Tirado I. Síndrome de Alagille. *Rev Ped Elec* 2019; 16(1):18-24. Disponible en: <https://www.revistapediatria.cl/volumenes/2019/vol-16num1/pdf/SINDROME%20ALAGILLE.pdf>. [Consulta: 21 agosto 2021].
 16. Ciocca M, Álvarez F. Síndrome de Alagille. *Arch Argent Pediatr* 2012; 110(6):509-15. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2012/v110n6a09.pdf>. [Consulta: 21 agosto 2021].
 17. Diaz J, Kondamudi N. Alagille Syndrome. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507827/>. [Consulta: 21 agosto 2021].
 18. Ruiz M, Michel F, Cervantes R, Zarate F, Mata N, Montijo E, et al. Síndrome de Alagille: informe de 12 casos en el Instituto Nacional de Pediatría. *Rev Enfer Infecc Pediatr* 2007; 21(81):13-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2007/eip073d.pdf>. [Consulta: 21 agosto 2021].
 19. Gilbert M, Bauer R, Rajagopalan R, Grochowski C, Chao G, McEldrew D, et al. Alagille syndrome mutation update: comprehensive overview of JAG1 and NOTCH2 mutation frequencies and insight into missense variant classification. *Hum Mutat* 2019; 40(12):2197-220. doi: 10.1002/humu.23879.
 20. de la Vega A, Frauca E. Síndrome colestásico: actitud diagnóstica terapéutica. *Pediatr Integral* 2015; 19(3):168-79. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2015/xix03/02/n3-168-179_Angela%20Vega.pdf. [Consulta: 21 agosto 2021].
 21. Román E, Umpiérrez I, Ponce F, López M. Evolución de paciente pediátrico con Síndrome Alagille: reporte de caso. *Rev Med Electrón* 2012; 34(2):231-40. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242012000200012. [Consulta: 21 agosto 2021].
 22. Colestasis neonatal. En: Assandri E, Casuriaga A, Le Pera V, Notejane M, Vázquez M, Zunino C. Atención pediátrica. normas nacionales de diagnóstico, tratamiento y prevención. 9 ed. Montevideo: Oficina del Libro-FEFMUR, 2020:485-92.
 23. Kronsten V, Fitzpatrick E, Baker A. Management of cholestatic pruritus in paediatric patients with alagille syndrome: the King's College Hospital experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 57(2):149-54. doi: 10.1097/MPG.0b013e318297e384.
 24. Shneider B, Spino C, Kamath B, Magee J, Bass L, Setchell K, et al. Placebo-controlled randomized trial of an intestinal bile salt transport inhibitor for pruritus in Alagille syndrome. *Hepatol Commun* 2018; 2(10):1184-98. doi: 10.1002/hep4.1244.
 25. Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, Baker A, Hierro L, Gliwicz D, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study. *Lancet* 2021; 398(10311):1581-92. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01256-3.
 26. Mitchell E, Gilbert M, Loomes K. Alagille syndrome. *Clin Liver Dis* 2018; 22(4):625-41. doi: 10.1016/j.cld.2018.06.001.

Correspondencia: Dr. Martín Notejane.
Correo electrónico: mnotejane@gmail.com

Todos los autores declaran haber colaborado en forma significativa
María Victoria Charquero, ORCID 0000-0002-0632-1062.
María Laura Rovella, ORCID 0000-0001-5130-7369.
Martín Notejane, ORCID 0000-0003-3834-0724.
Alejandra Vomero, ORCID 0000-0002-4796-2624.
Martín Vázquez, ORCID 0000-0002-7916-167X.
Loreley García, ORCID 0000-0003-2151-7554.