

Anestesia en la colestasis intrahepática. Síndrome de Alagille

J. Longás Valián, J. Martínez Ubieto, L. Muñoz Rodríguez, L. M. Guerrero Pardos, A. Gonzalo Gonzalo, A. Pascual Bellosta

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Resumen

Paciente de 42 años, diagnosticada de Síndrome de Alagille en el primer mes de vida. Ingresó en el Servicio de Cirugía General con diagnóstico de hepatocarcinoma de lóbulo derecho, para la realización de hepatectomía derecha.

El Síndrome de Alagille, también conocido como Síndrome de escasez de conductos biliares, es una enfermedad genética extremadamente rara, de afectación multiorgánica.

La disfunción hepática y cardíaca será fundamental para la evolución y pronóstico de la enfermedad. Un estudio preoperatorio exhaustivo de la función hepática, cardiológica, hematológica y ósea se antoja fundamental para el manejo de estos pacientes.

En el presente trabajo se revisan los principales puntos de la actuación anestésica en los pacientes portadores de este síndrome.

Palabras clave:

Síndrome de Alagille. Colestasis. Cardiopatía.

Anesthesia in intrahepatic cholestasis: Alagille syndrome

Summary

A 42-year-old patient, diagnosed with Alagille syndrome when he was 1 month old, was admitted to the general surgery department to undergo right hepatectomy for right lobe carcinoma.

Alagille syndrome, also known as biliary duct hypoplasia, is an extremely rare genetic condition with multiorgan implications.

Liver and heart dysfunction will play key roles in the course of the disease and its prognosis. An exhaustive preoperative assessment of liver and heart function, blood chemistry and the skeleton will be essential for managing these patients.

This article reviews the main principles underlying the anesthetic management of patients with Alagille syndrome.

Key words:

Alagille syndrome. Cholestasis. Heart disease.

Introducción

El Síndrome de Alagille, es una enfermedad extremadamente rara, generalmente congénita, caracterizada por presentar anomalías en hígado, corazón, esqueleto, ojos y cara¹.

Se estima que presenta una incidencia de 1/100.000 recién nacidos vivos, siendo la causa más frecuente de colestasis intrahepática familiar.

Fue descrito por primera vez, en 1969, por Daniel Alagille, posteriormente, en 1973, V. Millar y Geoffrey H Watson completaron la descripción.

Este síndrome se caracteriza por un escaso número

de conductos biliares dentro del hígado, pudiendo llegar, en algunas ocasiones a una ausencia total de conductos biliares.

Presentamos el caso de una paciente portadora de Síndrome de Alagille, revisando los puntos básicos del mantenimiento anestésico de este tipo de pacientes.

Caso clínico

Paciente de 42 años, diagnosticada de Síndrome de Alagille en el primer mes de vida. A los dos meses de edad, intervenida de colecistoduodenostomía. Dos hijos nacidos vivos, uno de los cuales es portador del síndrome de Alagille. Ingresó en el Servicio de Cirugía General con diagnóstico de hepatocarcinoma de lóbulo derecho, para la realización de hepatectomía derecha.

La valoración preoperatoria no presentó alteraciones reseñables. Entre las pruebas funcionales se realizó un ecocardiograma que resultó normal. El examen anatómico de la paciente reveló la presencia hiperterolismo e implantación baja de las orejas. La valoración de la vía aérea no mostró alteraciones que pudieran predecir una posible intubación

Correspondencia:

Javier Longás Valián.

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor

Hospital Universitario Miguel Servet

Paseo Isabel la Católica 1-3

50009 Zaragoza

E-mail: jalonva@terra.es.

Acceptado para su publicación en diciembre de 2004.

TABLA I

Frecuencia de Signos Mayores en el Síndrome de Alagille en dos estudios distintos

	Alagille ¹ (9) (n= 80)	Emerick ⁹ (6) (n=92)
Colestasis crónica	91%	96%
Facies característica	95%	96%
Murmulo sistólico	85%	97%
Vértebras en corbatín	87%	51%
Embriotoxon posterior	88%	78%

difícil. La analítica preoperatoria, que incluyó estudio bioquímico, hematómico y coagulador presentaba valores dentro de la normalidad.

La intervención se realizó bajo anestesia general. Tras monitorización estándar de la paciente se procedió a la inducción anestésica con atropina a dosis de 0,01 mg kg⁻¹, fentanilo a 3 µg kg⁻¹, propofol a 2 mg kg⁻¹ y como relajante muscular se utilizó cisatracurio a 0,2 mg kg⁻¹, procediéndose a continuación a la intubación vía oral con tubo endotraqueal Mallinckrodt[®] anillado de baja presión, nº 8.

El mantenimiento anestésico se realizó con mezcla de O₂-Aire a una FiO₂ de 0,4 y perfusión continua de Sevofluorano a CAM de 1,5. Como analgesia intraoperatoria, se utilizó perfusión continua de remifentanilo con dosis necesaria para mantener la tensión arterial sistólica un 20% por debajo de sus niveles basales. El mantenimiento de la relajación muscular se realizó con cisatracurio i.v a 0,1 mg kg⁻¹, de acuerdo con monitorización de la relajación muscular con estimulador de nervio periférico.

La intervención fue realizada sin eventos intraoperatorios reseñables, sin ser necesaria transfundirla perioperatoriamente. Se practicó biopsia intraoperatoria la cual filió la muestra como carcinoma de células hepáticas con patrón trabecular.

La paciente fue extubada en quirófano sin complicaciones ingresando en la Unidad de Cuidados Intensivos. En el postoperatorio se detectó un derrame pleural derecho que se resolvió sin complicaciones.

Dicusión

El Síndrome de Alagille, también conocido como Síndrome de escasez de conductos biliares, tiene una incidencia de 1/100.000 recién nacidos, afectando por igual a los dos sexos. Es una enfermedad hereditaria, con patrón autosómico dominante, con baja penetrancia y gran variabilidad fenotípica. Un 15-20% de los casos se deben a mutaciones de novo, en el resto de pacientes se hereda como un rasgo genético autónomico dominante², localizando el gen responsable de la enfermedad (gen JAG1) en el brazo corto del cromosoma 20 (20p11.23-p12.2)³.

Desde el nacimiento, todos los pacientes afectados, manifestarán algún grado de colestasis crónica. Ade-

más estos pacientes pueden presentar otros síntomas, dividiéndose en síntomas mayores y menores (tabla I). Entre los síntomas mayores encontramos: Paucidad, que consiste en que más de la mitad de los espacios porta no presentan ductus biliares⁴, lo que ocasionará, como se ha dicho, la aparición de colestasis crónica e ictericia. La colestasis suele ser periódica con episodios intercurrentes de remisión, a partir del sexto mes de vida a veces se acompaña de un prurito persistente, siendo referido por algunos pacientes, como el síntoma más estresante de la colestasis crónica⁵. Nuestra paciente, presentó clínica desde el nacimiento siendo intervenida a los dos meses de edad, practicándole una coledocoduodenostomía con una evolución favorable.

Los hallazgos comunes de laboratorio son la elevación sérica de ácidos biliares, bilirrubina conjugada, fosfatasa alcalina y gammaglutamil transpeptidasa (GGT). Por lo tanto se deduce que hay un defecto de la excreción biliar, más que de su síntesis y metabolismo hepático. La baja concentración intraluminal de ácidos biliares, lleva a una mala solubilización de los lípidos aportados por la dieta, así como de ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles. El déficit de vitaminas puede desarrollar, por ejemplo, una coagulopatía por déficit de vitamina K, fracturas patológicas (vitamina D) o presentar miopatía periférica y neuropatía por déficit de vitamina E⁶.

La esplenomegalia es rara en la infancia, pero puede aparecer en dos tercios de los pacientes hacia la segunda década.

Las alteraciones neurológicas en estos pacientes parecen ser debidas a una combinación de defectos genéticos, vasculares, déficit nutricional, deficiencias de vitaminas liposolubles, y acumulación de toxinas debido al defecto en la excreción hepática y a la colestasis crónica. El déficit de vitaminas A y E puede ser el origen del desarrollo de ataxia y neuropatía periférica.

Los pacientes pueden presentar una facies peculiar, caracterizada por frente abombada, mentón prominente, hiperterolismo, ojos hundidos, nariz en silla o recta y orejas displásicas o de implantación baja. Pueden aparecer anomalías óseas, siendo la más característica, la vértebra en mariposa, en la que los cuerpos vertebrales afectados están separados sagitalmente en dos hemivertebrales, debido a un fallo en la fusión de sus arcos anteriores (figura 1).

En más de un 80% de los casos puede aparecer embriotoxon (opacidad congénita del borde de la córnea), teniendo en cuenta que esta anomalía puede aparecer en el 10% de la población normal y en pacientes con colestasis por otra causa⁷.

Por último, tres cuartas partes de los pacientes presentan alteraciones cardíacas congénitas, siendo la más frecuente la afectación de la arteria pulmonar, como la

estenosis valvular o subvalvular. Los vasos pulmonares pueden presentar hipoplasia aislada o asociada a otras lesiones cardiovasculares, en un 7-9%, se asociará a tetralogía de Fallot. Otras lesiones que se pueden encontrar son la presencia de tronco arterial común, persistencia de ductus arterioso, defectos del septo ventricular o atresia pulmonar.

Es relativamente frecuente la presencia de formas leves o incompletas de la enfermedad en los padres o hermanos del paciente. Se trata de casos asintomáticos o con sintomatología leve, generalmente presentan aspecto facial característico, soplo cardíaco o vértebras en forma de mariposa, pero tiene el hígado y los conductos biliares totalmente normales y por tanto presentan un buen pronóstico⁸.

El pronóstico del síndrome en general es bueno, con un 85% de supervivencia. La mortalidad está relacionada con la hepatopatía y la cardiopatía⁸. En algunos casos la hepatopatía puede evolucionar con hipertensión portal, coagulopatía y disfunción hepática severa, pudiendo requerir trasplante hepático en un 2% de los pacientes. Con menor frecuencia se ha observado una evolución a carcinoma hepatocelular, como el caso que se presenta⁹.

La evaluación preanestésica de los pacientes afectados de síndrome de Alagille, debe de incluir una minuciosa valoración de la vía aérea y de la movilidad del cuello¹⁰. Aunque estos pacientes presentan anomalías faciales, no se relacionan con un aumento de la dificultad en el mantenimiento de la vía aérea. Nuestra paciente tenía alguno de los rasgos característicos de la enfermedad como la presencia hiperterolismo, implantación baja de las orejas. La intubación se realizó sin complicaciones.

La evaluación neurológica valorará la presencia de neuropatía y miopatía asociada. Si hay evidencia clínica de afectación neuropática periférica el manejo de relajantes musculares debe de ser cuidadoso.

La afectación cardiovascular, como se ha visto, es frecuente en este tipo de pacientes y en algunas series es causa de muerte¹¹. Es preciso buscar la existencia de soplos cardíacos o sintomatología de patología cardiovascular. Un estudio electro y ecocardiográfico, está indicado en estos pacientes.

Es necesario un estudio de los factores de coagulación, ya que en estos pacientes hay un riesgo elevado de coagulopatía por déficit de vitamina K. La administración de vitamina K intravenosa o intramuscular, varios días antes de la intervención, corregirá la coagulopatía en muchos pacientes.

La esplenomegalia con hiperesplenismo, puede asociarse con anemia y trombocitopenia. Las pruebas de laboratorio deberán incluir además, un recuento de series hematológicas y perfil bioquímico hepático.



Fig. 1. Vértebra en ala de mariposa en el Síndrome Alagille.

Las alteraciones óseas descritas en estos pacientes, con tendencia a fracturas, hace necesario un cuidado minucioso en la posición del enfermo durante la intervención y su traslado.

Al escoger el agente anestésico propicio para el mantenimiento anestésico, hay que tener en cuenta su toxicidad hepática. El sevoflurano preserva el flujo hepático mejor que otros agentes inhalatorios¹².

Hay que tener en cuenta las alteraciones en la coagulación y el número de plaquetas, a la hora de elegir técnicas de anestesia regional.

En conclusión, el síndrome de Alagille es una enfermedad genética, con afectación multiorgánica. La disfunción hepática y cardíaca será fundamental para la evolución y pronóstico de la enfermedad. Un estudio preoperatorio exhaustivo de la función hepática, cardiológica, hematológica y ósea es fundamental para el manejo de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Oda T, Elkahwaji J, Pike BL, et al. Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nature Genet* 1997;16:235-242.
3. Crosnier C, Driancourt C, Raynaud N, Dhorme-Pollet S, Pollet N, Bernard O et al. Mutations in JAGGED1 gene are predominantly sporadic in Alagille syndrome. *Gastroenterology* 1999;116(4):1141-1148.
4. Chiu HH, Chang MH, Chen CL, Hsu HY, Ni YH. The association of syndromic paucity of the interlobular bile ducts and congenital mechanical obstruction of the small intestine. *J Ped Gastroent Nutr* 1995;21:304-307.
5. 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(2):195-200.
6. Collins DM, Shannon FT, Campbell CB. Bile acid in metabolism in mild arteriohepatic dysplasia. *Aust NZ J Med* 1981;11(1):48-51.

7. Hingorani M, Nischal KK, Davies A, Bentley C, Vivian A, Baker AJ et al. Ocular abnormalities in Alagille syndrome. *Ophthalmology* 1999;106(2):330-337.
8. Le Bail B, Bioulac-Sage P, Arnoux R, Perissat J, Saric J, Balabaud C. Late recurrence of a hepatocellular carcinoma in a patient with incomplete Alagille syndrome. *Gastroenterology* 1990;99(5):1514-1516.
9. 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(3):822-829.
10. Choudhry DK, Rehman MA, Schwartz RE, Piccoli DA. The Alagille's Syndrome and its anaesthetic considerations. *Paediatr Anaesth* 1998;8(1):79-82.
11. Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Heyman MB, Martin MG, Rosenthal P, Hall TR et al. Variable morbidity in Alagille syndrome: a review of 43 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29(4):431-437.
12. Bernard JM, Doursout MF, Wouters P, Hartley CJ, Merin RG, Chelly JE. Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented do. *Anesthesiology* 1992;77(3):541-545.