Estenosis aórtica severa en paciente con Síndrome de Alagille

Angelo Bravo, Carlos Astudillo.

Departamento de Cardiología Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso.

Recibido 26 de octubre 2015 / Aceptado 15 noviembre 2015

Rev Chil Cardiol 2015; 34: 214-219

Resumen: Una mujer de 21 años portadora de Síndrome de Alagille debutó con disnea progresiva, palpitaciones y dolor torácico. Se excluyó la presencia de síndrome coronario agudo y de tromboembolismo pulmonar. Un test de marcha fue severamente limita-

do por disnea. La ecocardiografía doppler color mostró una válvula aórtica bicúspide severamente estenótica. Se efectuó un reemplazo valvular aórtico con prótesis mecánica con buena evolución.

Correspondencia:
Dr. Angelo Bravo S de O.
sdeovando@hotmail.com

Severe aortic stenosis in a patient with Alagille syndrome

A 21 year old woman with Alagille syndrome, presented with progressive dyspnea, palpitations and chest pain. Acute coronary syndrome and pulmonary embolism were ruled out. A walk test revealed significant dyspnea at a low level of exertion. Color Doppler echocardiography showed a severely stenotic

bicuspid aortic valve with severe stenosis. An aortic valve replacement with a mechanical prosthesis was performed uneventfully.

Keywords: Alagille syndrome, aortic stenosis, bicuspid aortic valve.

El Síndrome de Alagille (S de Alagille) es una compleja enfermedad multisistémica autosómica dominante, cuyos primeros casos fueron reportados por Alagille en 1969¹. Puede afectar el hígado, ojos, esqueleto, riñones, corazón y SNC, presentando también hallazgos faciales típicos. Se produce debido a defectos de la vía de señalización Notch, los cuales a su vez son causados por mutaciones (la gran mayoría) o deleciones del gen JAG1(20p12)²⁻³. Un pequeño porcentaje (<1%) son causadas por mutaciones en el NOTCH24, grupo en el cual predominan las malformaciones renales. El compromiso cardiovascular está presente en más del 90% de los pacientes con este síndrome⁵, siendo la estenosis pulmonar periférica lo más frecuente, que afecta al menos a 2/3 de los pacientes⁵⁻⁶. Menos frecuentes son la tetralogía de Fallot, defectos del septum interventricular e interauri-

cular. La estenosis aórtica es muy poco frecuente en este síndrome, existiendo reportes anecdóticos en la literatura⁷⁻⁸. A continuación se presenta el caso de una paciente portadora de S de Alagille en quien se diagnosticó válvula aórtica bicúspide con estenosis severa.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 21 años, con diagnóstico de S de Alagille efectuado en la infancia por compromiso hepático, que se mantenía en controles regulares en policlínico de pediatría, y posteriormente en cardiología de adultos del Hospital Carlos Van Buren, manteniéndose en capacidad funcional II (NYHA). La radiografía de columna mostró la apariencia típica “en alas de mariposa” (Figura 1a) y el angioTAC la estrechez de las ramas de arteria pulmonar (Figura 1b).

Figura 1

1a

1b

La paciente presentaba los característicos rasgos faciales dismórficos y embriotaxon posterior (Figura 2). El compromiso cardiovascular detectado en los primeros controles en policlínico de adultos (inicios de 2013) comprendía estenosis moderada de las ramas pulmonares y válvula aórtica bicúspide con estenosis severa (Figura 3) y buena función ventricular. Desde junio de 2013 comienza con disnea progresiva que la lleva a limitar sus actividades cotidianas. En septiembre de ese año presentó cuadro de palpitaciones y dolor torácico, encontrándose en el estudio solo taquicardia sinusal y descartándose síndrome coronario agudo y trombo embolismo pulmonar (TEP). Se efectuó un ecocardiograma y evaluación de la capacidad funcional a través de test de caminata. El ecocardiograma mostró una válvula aórtica bicúspide con estenosis severa (velocidad max de 4 m/s y gradien-

te max de 64 mmHg, estenosis supraválvular pulmonar (gradiente max de 51 mmHg), hipertrofia ventricular derecha y función sistólica conservada (FE 79%). En el test de caminata alcanzó una distancia total de 142 metros (un 19% del valor teórico), y la prueba se detuvo a los 5 minutos por mareos y disnea. Nunca hubo síncope. Se re-evaluó el caso, decidiéndose solo un reemplazo valvular aórtico, sin intervención sobre la estenosis pulmonar supraválvular ya se encontraba presente en controles durante el período pediátrico y había evolucionado sin progresión ni disfunción ventricular derecha. El compro-

Figura 2.

2a

2b

2c

Figura 3

3a

3b

3c

miso valvular aórtico, en cambio, era severo y de desarrollo posterior. En octubre del 2013 se efectuó un recambio valvular aórtico con prótesis mecánica. La paciente evolucionó sin incidentes. En controles posteriores, hubo notable mejoría sintomática y desaparición de la disnea.

Actualmente la paciente se encuentra en buenas condiciones, con CF I, realizando una vida normal y mantiene controles habituales en policlínico de cardiología y de tratamiento anticoagulante.

Discusión

El S de Alagille es una enfermedad poco común, con una prevalencia reportada de 1:700000 basado en la presencia de enfermedad hepática neonatal, aunque esto puede estar subestimado, teniendo en cuenta la variabilidad y penetrancia reducida de esta condición. En la actualidad este síndrome se define por genotipo pero, si el diagnóstico clínico es confiable, se puede determinar como confirmada usando el algoritmo diagnóstico establecido por Turnpenny y cols⁹. Para establecer el diagnóstico clínico se siguen considerando los llamados “criterios clásicos”, que se basan en 5 sistemas corporales (Tabla 1). En este caso particular, la paciente cumplía con todos ellos. Como se mencionó, el compromiso cardiovascular más frecuente es la estenosis pulmonar periférica. El compromiso de la válvula aórtica es poco frecuente. En una serie de 200 casos con mutación del gen JAG1 y/o S de Alagille¹⁰, 2% de los casos presentó estenosis valvular aórtica, 1% tenía válvula aórtica bicúspide sin estenosis y 1% presentó estenosis aórtica supravalvular. De los otros casos reportados en la literatura, uno corresponde a una paciente de 9 años con S de Alagille sometido a trasplante hepático y que presentaba estenosis aórtica severa⁷; el segundo caso corresponde a un varón de 32 años con S de Alagille que presentó cuadro de síncope, en el cual el estudio ecocardiográfico demostró una válvula aórtica bicúspide con estenosis severa⁸. Por lo tanto, este sería el segundo caso reportado de S de Alagille con válvula aórtica bicúspide y estenosis severa.

El pronóstico a largo plazo del S de Alagille es variable y está dado por la severidad del compromiso hepático y cardíaco. Las tasas de supervivencia a 20 años se estiman en 80% para aquellos que no requieren trasplante hepático y 60% para aquellos que si lo requieren.

Conclusión

Todos los pacientes con S de Alagille deben tener una evaluación cardíaca que incluya un ecocardiograma transtorácico por la alta incidencia de estenosis pulmonar periférica y otras anomalías cardíacas. Algunas de las anomalías cardíacas de este síndrome son potencialmente letales. De acuerdo a la literatura, el compromiso cardíaco valvular es raro, siendo este el segundo caso

Tabla 1. Criterios clásicos para el diagnóstico de Síndrome de Alagille, basado en 5 sistemas corporales

Sistema/problema	Descripción
Hígado/colestasia	Usualmente se presenta como ictericia con hiperbilirrubinemia conjugada en el período neonatal, frecuentemente con acolia/hipocolia
Facies dismórfica	Frente amplia, ojos hundidos, a veces con la fisura palpebral hacia arriba, orejas prominentes, nariz recta con punta bulbosa y mentón puntiagudo que da a la cara una especie de apariencia triangular
Enfermedad cardíaca congénita	Lo más frecuente estenosis pulmonar periférica, pero también atresia pulmonar, defectos del septum interauricular, defectos del septum interventricular, y tetralogía de Fallot
Ojo/embriotoxon posterior	Vertebras "en mariposa" se pueden ver en la radiografía antero-posterior y ocasionalmente hemivértebras, fusión de vértebras adyacentes y espina bífida oculta Defectos de la cámara anterior, lo más común embriotoxon posterior, el cual es una prominencia del anillo de Schwalbe en la unión del iris y la córnea

reportado en la literatura de S de Alagille con estenosis aórtica severa debido a válvula aórtica bicúspide. Por lo tanto, nos encontramos frente a un caso de una enfermedad poco común, con una manifestación cardiovascular aun más rara.

Agradecimientos

A la paciente, por su gran colaboración al permitir la exhibición de fotografías completas de rostro que permiten apreciar el caso clínico en toda su expresión.

Referencias:

1. ALAGILLE D, HABIB EC, Thomassin N. L'atresie des voies biliaires intrahepatiques avec voies biliaires extrahepatiques permeables chez l'enfant. Editions Medicales Flammarion, Arch Fr Pediatr. 1969; 261: 51-71.
2. LI L1, KRANTZ ID, DENG Y, GENIN A, BANTA AB, COLLINS CC, et al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. Nat Genet 1997; 16: 243-251.
3. ODA T1, ELKAHLOUN AG, PIKE BL, OKAJIMA K, KRANTZ ID, GENIN A, et al. Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. Nat Genet 1997; 16: 235-242.
4. MCDANIELL R, WARTHEN DM, SANCHEZ-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: 169-173.
5. MCELHINNEY DB1, KRANTZ ID, BASON L, PICCOLI DA, EMERICK KM, SPINNER NB, et al. Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome. Circulation 2002; 106: 2567-2574.
6. 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: 822-829.
7. ADACHI T, MURAKAWA M, UETSUKI N. Living related donor liver transplantation in a patient with severe aortic stenosis. Br J Anaesth. 1999; 83: 488-90.
8. FUNK M, COHEN M, SANTANA O. Alagille syndrome: an unusual presentation of an uncommon disease. South Med J. 2010; 103:1049-51.