

CARRERA DE MEDICINA

Nombre del Ensayo

SÍNDROME DE ALAGILLE Y SU COMPORTAMIENTO MULTISISTÉMICO

Autor

Génessis Rezabala Alava

Curso & Paralelo

Cuarto "A"

Asignatura

Fisiología Patológica

Fecha

02-08-2017

Manta- Manabí - Ecuador



INTRODUCCIÓN

Las afectaciones del aparato digestivo son innumerables, hoy en día las enfermedades del tubo digestivo son de gran importancia de estudio, y varios estudios lo ratifican. Sin embargo, aquellas enfermedades de carácter autosómico dominante son de mayor complejidad y existen pocos procedimientos que ayudan al tratamiento del mismo.

El síndrome de Alagille (SA) es de origen genético, en la que está implicada el cromosoma 20, es una enfermedad caracterizada por una colestasis crónica producida por una hipoplasia de las vías biliares intrahepáticas, se asocia a afectaciones cardíacas, renales, esqueléticas y oftálmicas. Este síndrome es diagnosticado generalmente antes de los 6 meses de edad, pero no debe confundirse con la ictericia o la colestasis neonatal, ya que ésta es una de las manifestaciones que primero se observa en los niños afectados por SA.

En el presente trabajo ayudaremos en este estudio al analizar casos clínicos, la literatura hasta ahora de conocimiento presentados en varios estudios para poder afianzar los conocimientos sobre las maneras en las que puede presentarse el S, como puede llevarse a cabo un tratamiento dependiendo de la gravedad de las afectaciones de los diferentes sistemas.

ABSTRACT

The affections of the digestive system are innumerable, today the digestive tract diseases are of great importance of study, and several studies ratify it. However, those autosomal dominant diseases are more complex and there are few procedures that help treat it.

The syndrome of Alagille (SA) is of genetic origin, in which chromosome 20 is involved, is a disease characterized by a chronic cholestasis produced by a hypoplasia of the intrahepatic bile ducts, it is associated with cardiac, renal, skeletal and ophthalmic affections . This syndrome is usually diagnosed before 6 months of age, but should not be confused with jaundice or neonatal cholestasis, since this is one of the manifestations that is first observed in children affected by SA.

In the present work we will help in this study when analyzing clinical cases, the literature until now of knowledge presented in several studies to be able to strengthen the knowledge on the ways in which the S can be presented, as a treatment can be carried out depending on the severity Of the affects of the different systems.

SÍNDROME DE ALAGILLE Y SU COMPORTAMIENTO MULTISISTÉMICO

El síndrome de Alagille (SA), conocido también como *Síndrome de Watson Miller, Escasez sindrómica de conductos biliares, Hipoplasia Ductal con Hepatopatía y Colestasis con Estenosis Pulmonar Periférica* fue descrito por primera vez en 1973 por Watson y Millar quienes al observar un grupo de pacientes con enfermedad hepática neonatal relacionaron esta con la estenosis pulmonar presentada en los mismos pacientes, sin embargo dos años más tarde quien describió éste síndrome fue Daniel Alagille en 1975, de ahí el nombre que toma dicho síndrome, pues logró identificar las alteraciones existentes en los conductos hepáticos.

“El síndrome de Alagille es una colestasis crónica producida por una hipoplasia de las vías biliares intrahepáticas, y se asocia a malformaciones congénitas cardíacas, renales y esqueléticas en pacientes con un fenotipo peculiar. Es considerada una enfermedad genética, con una transmisión autosómica dominante en la que está implicado el cromosoma 20.” (Guerra, Espino, Reyes, & Villafaña, 2013).

Los conductos biliares son vías que se encargan de llevar la bilis desde el hígado de donde es producida a la vesícula biliar para su almacenamiento, la bilis por su parte ayuda a transportar toxinas y productos de desecho que el organismo no necesita y también contribuye a la absorción de vitaminas como la A, D, E, y K en el intestino delgado (duodeno). Si el flujo biliar es obstruido se acumula en el hígado lo que lleva a una condición conocida como colestasis, posteriormente ésta causa un daño hepático caracterizada principalmente por ictericia.

Como se mencionó anteriormente el síndrome de Alagille es de origen genético caracterizado principalmente por una colestasis crónica, pero su expresión es multisistémica lo que quiere decir es que esta patología compromete órganos como el hígado (mayor afectación) corazón, los ojos, riñones, y el tejido esquelético, por lo tanto, esta enfermedad va a ser característica de algunos rasgos para su diagnóstico.

Es un trastorno autosómico dominante de expresión variable en el que está implicado el cromosoma 20p12: donde se localiza el gen JAG lo que hace que funcione como ligando para receptores críticos en el proceso de desarrollo fetal: interviniendo en migración, diferenciación celular y organogénesis del embrión; es así como en 6 a 7% de los casos puede haber deleción en el gen JAG 1 y en 15 a 50% de ellos ocurren mutaciones espontáneas. (Jiménez, Castellanos, Huerta, & Sierra, 2017)

Al ser de origen genético, este síndrome es diagnosticado generalmente antes de los 6 meses de edad, pero no debe confundirse con la ictericia o la colestasis neonatal presentada por la inmadurez funcional y anatómica del recién nacido como se menciona en un estudio publicado por la Revista Cubana de Pediatría “Los recién nacidos y lactantes pequeños tienen una inmadurez funcional y anatómica que justifica que las enfermedades hepáticas que se manifiestan en estas edades tengan la ictericia como signo principal y que otros procesos extrahepáticos o sistémicos puedan condicionar colestasis. La colestasis del lactante es un síndrome clínico caracterizado por ictericia, acolia o hipocolia, y coluria, que evoluciona con elevación de la bilirrubina directa y de los ácidos biliares séricos.”

Existen criterios mayores y menores para establecer el diagnóstico de síndrome de Alagille entre los criterios mayores tenemos:

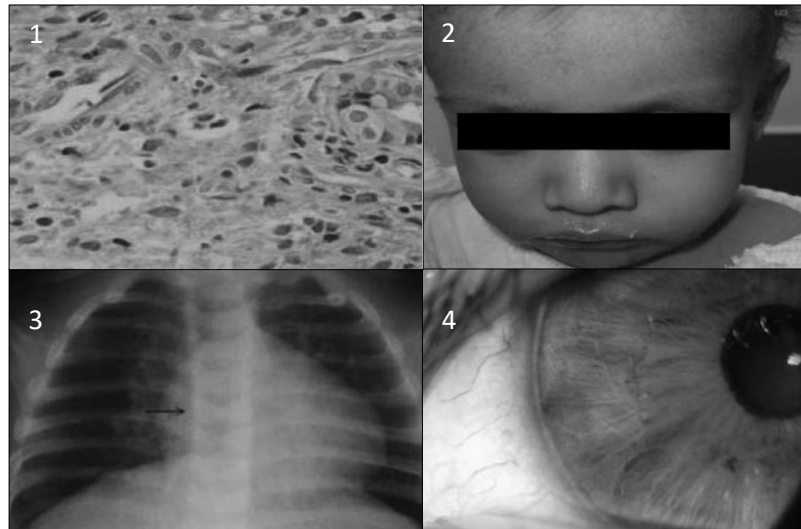
Colestasis crónica asociada a paucidad ductal (más de la mitad de espacios porta sin ductos biliares) o ausencia de ductos biliares intrahepáticos en la biopsia hepática. (imagen 1)

Facies peculiar (hipertelorismo, frente amplia, mentón prominente, ojos hundidos, nariz bulbosa en silla o recta. (imagen 2)

Anomalías vertebrales (vértebras en mariposa), principalmente en las vértebras torácicas. (imagen 3)

Embriotoxon ocular posterior (prominencia de la línea de Schwalbe's y con menor frecuencia exotropia, pupila ectópica, banda queratósica y alteraciones del cristalino. (imagen 4)

Cardiopatía congénita, sobre todo estenosis arterial pulmonar periférica y otras menos frecuentes como tetralogía de Fallot, atresia pulmonar, coartación aórtica. (Ruiz, Penichet, & Cervantes, 2007)



Obtenido de la Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría Vol. XXI Núm. 81 julio-septiembre 2007.

Existen también criterios menores como:

Xantomas: son secundarios a la colestasis y están presentes en la flexión de los dedos, cuello, región inguinal, hueco poplíteo, palmas cuando los niveles de colesterol son mayores a 500mg/dl.

Anomalías vasculares: como la enfermedad de Moya.

Alteraciones neurológicas: neuropatía periférica secundaria a déficit de Vitamina E.

Alteraciones renales: quistes, riñón único, insuficiencia renal, entre otros. (Cioccaa & Álvarez, 2012)

Manifestaciones clínicas

Las características clínicas son variadas pero el criterio clásico determina cinco enfermedades más presentadas: colestasis debida a pobreza de conductos biliares, enfermedad cardíaca congénita, anormalidades esqueléticas, alteraciones oculares y fenotipo facial característico, se comentará un poco de cada una de ellas para luego analizar varios casos clínicos presentados en diferentes estudios.

La enfermedad hepática

Alrededor del 95% de los casos causa por una colestasis crónica, se muestra una pobreza de los conductos biliares hepáticos, existe también hepatoesplenomegalia, hiperbilirrubinemia conjugada, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, y ácidos biliares y enzimas hepáticos aumentados ocasionados por la anteriormente mencionado con respecto a los conductos biliares.

La enfermedad cardíaca

Se encuentra presente en más del 90% de los niños. La cardiopatía más congénita es la estenosis pulmonar periférica, muchas veces la presencia de alguna cardiopatía puede ser la única manifestación en el SA.

Anormalidades esqueléticas

La incidencia en la población de malformaciones oseas se sospecha es baja, casi el 80% de los pacientes presentan vertebras en alas de mariposa ocasionadas por la incorrecta fusión del arco vertebral anterior, aparentemente son simétricas y tienen una implicación clínica muy baja, aunque en varios casos suele comprimir la médula espinal, más bien otras de las manifestaciones es la afectación metabólica ósea evidenciada por la osteoporosis y fracturas, la colestasis crónica puede afectar tanto al metabolismo óseo que conduce a la deficiencia de ácidos

bilíares intestinales y puede interferir en la absorción de vitaminas y minerales importantes para el desarrollo óseo. Otras anomalías incluyen adelgazamiento de la distancia interpeduncular de la columna lumbar, espina bífida oculta y fusión de la vértebra adyacente, hemivértebra y ausencia de la duodécima costilla. (Cioccaa & Álvarez, 2012)

Anormalidades oftálmicas

Un 78-89% de los casos presenta el Embriotoxon posterior¹, luego se pueden presentar también microcórnea, keratocono, distrofia macular congénita queratopatías en bandas y cataratas, entre otras. A pesar de las muchas afectaciones oftálmicas menos del 1% de los pacientes (niños) con SA pueden desarrollar una pérdida visual progresiva y eventualmente ceguera permanente.

Otras características

Existen también otras características peculiares, entre ellas las faciales como la frente prominente, ojos hundidos, orejas grandes y mandíbula prominente, en algunos la forma de la cara suele ser triangular. En la afectación renal se observan riñones pequeños, riñones multiquísticos displásicos, hasta los riñones quísticos que conducen a la insuficiencia renal durante la infancia. el retraso en el crecimiento, las dificultades en el aprendizaje, afectaciones pancreáticas son solo una muestra de la gravedad del daño ocasionado en varios de los órganos.

¹ Consiste en una banda prominente, blanca, situada en el ángulo de la cámara anterior del ojo. Se identifica con lámpara de hendidura y se detecta en el 8-15% de la población normal. (Recuperado el 31 de julio 2017) http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752012000600009#ref

¿Como podemos darnos cuenta de que apenas un niño de meses de edad puede estar padeciendo SA?

Tabla I. 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 vertebras	Características de vértebras en mariposa, una apariencia radiológica dada por fusión incompleta de los arcos anteriores de las vertebras, con otros reportes de hemivértebras, fusión con vértebras adyacentes y espina bífida 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 Turmpenny PD, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. Eur J Hum Genet. 2012;20(3):251-7.

Obtenido de “Manifestaciones renales en pacientes con síndrome de Aligallé, reportes de casos y revisión de la literatura” 2012.

Es muy complicado saber a ciencia cierta si un recién nacido o niño de apenas unos meses de edad sufre de este síndrome, no es nuevo saber que no se presentan casos frecuentemente, ayudaremos en este estudio al analizar casos clínicos presentados en varios estudios para poder afianzar los conocimientos sobre las maneras en las que puede presentarse el SA.

La Universidad de Ciencias Médicas Villa Clara presenta un caso clínico de un paciente masculino que empieza a presentar ictericia a partir de la cuarta semana de vida, llega al servicio de Gastroenterología del Hospital Pediátrico Universitario “José Luis Miranda” en el año 2004, donde se comprueba la presencia de acolia y coluria persistente sin hepatoesplenomegalia y cifras muy elevadas de bilirrubina, con ligera citólisis hepática. Con la sospecha diagnóstica de atresia de vías

biliares para la realización de colangiografía translaparoscópica². Este procedimiento descartó la presencia de la atresia de vías biliares extrahepática y se procedió a la realización de biopsia hepática; se concluye el caso como un síndrome de escasez de vías biliares intrahepática. Posteriormente se siguió con el estudio del paciente, con el examen físico se constató globos oculares hundidos, una gran convexidad frontal y mandíbula pequeña, en la radiografía de columna se observaron vertebras en alas de mariposa, por el último en el examen oftalmológico se observó Embriotoxon posterior. La evolución del paciente fue desfavorable, con xantomas diseminados en zonas de pliegues, prurito intenso y hepatoesplenomegalia. El paciente fue estudiado durante seis años y varias veces fue recurrente por trastornos de la coagulación, una fractura de la tibia izquierda y deformidad de la misma, esto debido a un trastorno metabólico ósea ya mencionado anteriormente en la literatura. En el 2003 a la edad de 7 años por un ultrasonido Doppler se observa un hematoma fistulado con tendencia a expansión, es operado, pero a la semana siguiente comienza con cuadros hemorrágicos y fallece por un shock (Landaburo & Sanchez, 2004)

En un artículo publicado por el Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, en México se realizó un estudio para dar a conocer 12 casos de síndrome de Alagille, y sus manifestaciones clínicas. Las edades comprendidas fueron desde recién nacido hasta los 18 años de edad, al diagnóstico en meses, género, peso, talla, manifestaciones clínicas (facies, hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia, prurito, xantomas, soplo cardiaco, alteraciones oculares, retardo psicomotor), exámenes de laboratorio al ingreso (bilirrubinas totales, directa e indirecta, colesterol y triglicéridos, gammaglutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina, aspartato aminotransferasa, alanino aminotransferasa, estudios de gabinete (ultrasonido renal, radiografías de columna cervicotorácica y lumbo-sacra) y biopsia hepática. (Ruiz, Penichet, & Cervantes, 2007)

² Exploración radiológica para conocer la morfología de las vías biliares, que se realiza durante una operación abdominal introduciendo contraste radioopaco que se visualiza con rayos X. (Recuperado el 31 de julio de 2017). http://www.cun.es/es_EC/diccionario-medico/terminos/colangiografia-intraoperatoria

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas Criterios mayores			Cuadro 2. Manifestaciones clínicas Criterios menores		
Alteraciones mayores	No	%	Alteraciones menores	No	%
Facies característica	12	100%	Detención de peso y talla	12	100%
Escasez de conductos biliares	12	100%	Hepatomegalia	11	91.7%
Soplo cardíaco	12	100%	Prurito	10	83.3%
Colestasis crónica	9	75%	Ictericia	9	75%
Vértebra en ala de mariposa	5	41.7%	Alteraciones renales y/o tubulares	7	58.3%
Embriotoxón posterior	2	16.7%	Retardo mental	5	41.7%
			Xantomas	4	33.3%
			Esplenomegalia	3	25%

Los resultados obtenidos se resumen en las siguientes tablas

Obtenido de la Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría, Vol. XXI Núm. 81 2007.

Los criterios mayores encontrados con mayor frecuencia fueron escasez de conductos biliares, facies característica y alteraciones cardíacas en todos los casos, el resto de los signos y los síntomas puede observarse en el Cuadro 2, sin olvidar que la facies característica puede no estar presente durante los primeros meses de vida, y por lo tanto, retrasar el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial

La colestasis neonatal representa la expresión clínica más prevalente del SA. En el diagnóstico diferencial corresponde considerar las siguientes entidades: infecciones, enfermedades genético-metabólicas, causas idiopáticas. Las características faciales que permiten sospechar el diagnóstico no siempre son evidentes en las primeras semanas de vida.

La pobreza de conductos biliares descrita en la mayoría de los pacientes con SA se ha observado además en un grupo diverso de enfermedades como: síndrome de Down, fibrosis quística, infecciones congénitas (CMV, rubéola, sífilis).

En la evaluación de un neonato con colestasis puede ser difícil distinguir SA. Los niños con SA pueden presentar heces acólicas en forma persistente. La pobreza de conductos biliares está presente solo en el 60% de las biopsias hepáticas de

niños con SA menores de 6 meses y la proliferación de conductos biliares es también un hallazgo frecuente en la infancia. Además, la hipoplasia del tracto biliar extrahepático se suele observar en el SA, lo cual complica la interpretación de la colangiografía intraoperatoria. Otro aspecto digno de mención en el diagnóstico de SA es la presencia de una estenosis pulmonar periférica, más específica de él, si el paciente no padece síndrome de Williams, con el cual está también asociada. (Vázquez & Worona, 2009)

Tratamiento de la colestasis

- Con relación al prurito es mantener la piel hidratada con productos emolientes, recortar las uñas y tomar baños breves.
- No frotar con la toalla después del baño.
- Se puede estimular el flujo biliar con coleréticos, se ha demostrado mejoría del prurito, xantomas y marcadores bioquímicos de colestasis.
- Los antihistamínicos pueden proporcionar leve alivio sintomático.

Con relación al tratamiento quirúrgico tenemos las siguientes recomendaciones:

- Trasplante hepático: la indicación está centrada en los niños con cirrosis e insuficiencia hepática y puede discutirse en los pacientes con colestasis grave, prurito invalidante y pobre calidad de vida.
- La derivación biliar parcial externa o exclusión ileal ha resultado ser muy beneficiosa en los casos con prurito intratable y xantomas. (Vázquez & Worona, 2009)

Existen también otro tipo de tratamiento de acuerdo a las manifestaciones presentadas como la afectación cardíaca en donde se han empleado técnicas invasivas no quirúrgicas como la valvuloplastia, dilatación con balón e implantación de endotutor (stent), respecto al retraso mental y crecimiento se debe suplementar las fórmulas con triglicéridos de cadena mediana debido a la mala absorción de ácidos grasos de cadena larga, suplementación de calcio y zinc, y el aporte de hidratos de carbono puede mejorar el déficit calórico.

¿Cuál es la esperanza de vida en niños que padecen SA?

La esperanza de vida de los pacientes con síndrome de Alagille depende fundamentalmente de las malformaciones cardíacas y renales asociadas, sumadas al grado de fibrosis hepática que presenten. De forma general la mortalidad en esta enfermedad es de 10 a un 20 %. Al realizarse un trasplante hepático tiene las siguientes indicaciones: la aparición de hipertensión portal, afectación importante de la calidad de vida ocasionada por prurito refractario a manejo médico, así como desnutrición proteico-energética severa. (Guerra, Espino, Reyes, & Villafaña, 2013). Por último, en la siguiente tabla se resume la relación existente multisistémica del síndrome de Alagille:

Patología	Compromiso sistémico	Importancia en el tratamiento estomatológico
Complicación hepática	Provoca hipertensión portal con la consecuente hipertensión arterial	Se debe controlar la hipertensión durante la rehabilitación bajo anestesia general para evitar posibles arritmias
Coagulopatía	Todos los factores de la coagulación son producidos por el hígado con excepción de una fracción del factor VII (Von Willebrand) por lo que existe deficiencia de ellos en pacientes con hepatopatías	Se debe contar con los valores normales ya que su deficiencia se traduce en posible hemorragia o tendencia al sangrado al momento de la rehabilitación
Plaquetas	Solicitar la cuenta plaquetaria, ya que el recuento plaquetario se ve afectado en las hepatopatías	Está contraindicado cualquier procedimiento quirúrgico (extracciones, cirugías periodontales y maxilofaciales) con cifras menores de 50,000 plaquetas/mm ³
Tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina	En pacientes con Sx de Alagille se ven prolongados debido a la disfunción hepática que existe, los cuales se pueden corregir con la aplicación de vitamina K intravenosa	Debe contar el paciente con valores normales, ya que una alteración en ellos significa una posible complicación por hemorragia durante el tratamiento estomatológico
Fibrinógeno (Factor I)	Esta sustancia coagula por acción de la trombina, transformándose en fibrina. El fibrinógeno se origina en el hígado, por lo cual en pacientes con enfermedades hepáticas se debe tomar en cuenta su déficit	En condiciones normales hay de 200 a 350 mg de fibrinógeno por cada 100 mL de plasma. En condiciones patológicas la cantidad de fibrinógeno puede disminuir e incluso desaparecer, lo cual predispone a hemorragias importantes.
Cardiopatía congénita	Las alteraciones más frecuentes son de la arteria pulmonar, estenosis valvular o subvalvular, estenosis arterial pulmonar periférica, CIA, hipertensión pulmonar, lo que significa riesgo a desarrollar endocarditis bacteriana	Se debe interconsultar con el Servicio de Cardiología para descartar si existe contraindicación alguna para llevar a cabo la RBBAG y si es necesaria la administración de profilaxis antibiótica.
Anomalías vasculares	Se deben descartar alteraciones de las venas portales intrahepáticas y anomalías vasculares cerebrales presentes en las hepatopatías	Descartar algún tipo de anomalía vascular, ya que existe el riesgo de hemorragia intracraneal durante la RBBAG.
Vitamina K	Los factores II, VI, IX y X de la coagulación requieren de vitamina K para su fijación, lo cual causa hipoprotrombinemia por la disfunción hepática	Es imprescindible en el tratamiento estomatológico por el grave riesgo de hemorragia derivada de su déficit al no poderse fijar los factores de la coagulación.

Obtenido de la Revista odontológica mexicana, vol.5, N°1, 2010

CONCLUSIÓN

El síndrome de Alagille es de origen genético caracterizado principalmente por una colestasis crónica, en la mayoría de los casos con una disminución de los conductos biliares, como consecuencia de ellos la bilis que debe llegar a almacenarse en la vesícula biliar se acumula en el hígado provocando la característica ictericia en los niños.

Su expresión es multisistémica, es decir que esta patología afecta a órganos como el hígado (mayor afectación) corazón, los ojos, riñones, y el tejido esquelético, por lo tanto, esta enfermedad va a ser característica de algunos rasgos para su diagnóstico como frente prominente, ojos hundidos, orejas grandes y mandíbula prominente, en algunos la forma de la cara suele ser triangular.

En el diagnóstico diferencial corresponde considerar las siguientes entidades: infecciones, enfermedades genético-metabólicas, causas idiopáticas. La respuesta al trasplante hepático suele ser favorable, actualmente una opción notablemente segura en niños. Los problemas quirúrgicos, las complicaciones vasculares y biliares tienen un efecto adverso directo en la supervivencia vida del paciente y del injerto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cioccaa, M., & Álvarez, F. (12 de 2012). *Scielo Arch. argent. pediatr. vol.110 no.6 Buenos Aires*. Obtenido de Síndrome de Alagille:
http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752012000600009#tab2
2. Guerra, Y. B., Espino, R. M., Reyes, J., & Villafaña, M. (01 de 2013). *Scielo*. Obtenido de Revista Cubana de Pediatría vol.85 no.1 Ciudad de la Habana:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312013000100013&script=sci_arttext&tlng=en
3. Jiménez, J. R., Castellanos, K., Huerta, R., & Sierra, A. (07 de 2017). *Revista Mexicana de Pediatría- vol 74 Nº 4*. Obtenido de Un caso del síndrome de Alagille:
<http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2007/sp074d.pdf>
4. Landaburo, R., & Sanchez, F. (2004). *HOSPITAL PEDIÁTRICO UNIVERSITARIO "JOSÉ LUIS MIRANDA"*. Obtenido de
<http://www.medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/1088/1097>
5. Ruiz, M., Penichet, F., & Cervantes, R. (07 de 2007). *REVISTA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN PEDIATRÍA Vol. XXI Núm. 81*. Obtenido de Síndrome de Alagille: informe de 12 casos en el Instituto: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revenfinfped/eip-2007/eip073d.pdf>
6. Vázquez, R., & Worona, L. (2009). *Alagille syndrome: A cause of intrahepatic cholestasis in childhood*. Obtenido de Boletín médico del Hospital Infantil de México:
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462009000200010