

solo son representativos para leche madura de mujeres asistidas en un hospital público de la ciudad de La Plata.

## CONCLUSIÓN

El estudio demostró que la mitad de las leches de madres estudiadas no aportaban cantidades suficientes de vitamina A para cumplir con las recomendaciones dadas por la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos. ■

## REFERENCIAS

1. Sherwin JC, Reacher MH, Dean WH, et al. Epidemiology of vitamin A deficiency and xerophthalmia in at-risk populations. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2012;106(4):205-14.
2. Kam RK, Deng Y, Chen Y, et al. Retinoic acid synthesis and functions in early embryonic development. *Cell Biosci* 2012;2(1):11.
3. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2<sup>nd</sup> ed. Hong kong: Joint FAO/WHO; 2004.
4. Fernandes TF, Andreto LM, Vieira CS, et al. Serum Retinol Concentrations in Mothers and Newborns at Delivery in a Public Maternity Hospital in Recife, Northeast Brazil. *J Health Popul Nutr* 2014;32(1):28-35.
5. Engle-Stone R, Haskell MJ, Nankap M, et al. Breast milk retinol and plasma retinol-binding protein concentrations provide similar estimates of vitamin A deficiency prevalence and identify similar risk groups among women in Cameroon but breast milk retinol underestimates the prevalence of deficiency among young children. *J Nutr* 2014;144(2):209-17.
6. Comisión de Vitaminas de la Sociedad Española de Química Clínica (SEQC). Procedimiento recomendado para la determinación de retinol en suero o plasma. *Quím Clín* 1998;17(1):38-42.
7. Matamoros N, Santandreu F, Disalvo L, et al. Contenido de vitamina A en leche materna madura después de la pasteurización: Requerimientos nutricionales del lactante. *Rev Argent Salud Pública* 2014;5(19):11-6.
8. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. Washington, DC: The National Academies Press; 2006. [Acceso: 20 de septiembre de 2017]. Disponible en: <https://doi.org/10.17226/11537>.
9. Fujita M, Shell-Duncan B, Ndemwa P, et al. Vitamin A dynamics in breastmilk and liver stores: a life history perspective. *Am J Hum Biol* 2011;23(5):664-73.
10. Souza G, Dolinsky M, Matos A, et al. Vitamin A concentration in human milk and its relationship with liver reserve formation and compliance with the recommended daily intake of vitamin A in pre-term and term infants in exclusive breastfeeding. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291(2):319-25.
11. King JC. The risk of maternal nutritional depletion and poor outcomes increases in early or closely spaced pregnancies. *J Nutr* 2003;133(5 Suppl 2):S1732-6.
12. Stoltzfus RL, Underwood BA. Breast milk vitamin A as an indicator to assess vitamin A status of women and infants. *Bull World Health Organ* 1995;73(5):703-11.
13. Elmadfa I, Meyer AL. Vitamins for the 1000 days: preparing for life. *Int J Vitam Nutr Res* 2012;82(5):342-7.
14. Souza G, Saunders C, Dolinsky M, et al. Vitamin A concentration in mature human milk. *J Pediatr (Rio J)* 2012;88(6):496-502.
15. Oliveira AM, Marinho HA. Determinação de vitamina A no leite de mães doadoras do banco de leite humano (BLH) de Manaus/AM: efeito do processamento. *Acta Amaz* 2010;40(1):59-64.

## Anomalías renales en niños con síndrome de Alagille

### Renal manifestations in children with Alagille syndrome

Dra. Diana Di Pinto<sup>a</sup> y Dra. Marta Adragna<sup>a</sup>

a. Servicio de Nefrología, Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:  
Dra. Diana Di Pinto: [dianadipinto@yahoo.com](mailto:dianadipinto@yahoo.com)

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 13-7-2017  
Aceptado: 14-9-2017

## RESUMEN

**Introducción.** El síndrome de Alagille (SA) es una enfermedad colestásica debida a la escasez de los conductos biliares interlobulares. Se asocia con manifestaciones extrahepáticas, y el compromiso renal es frecuente.

**Objetivos.** Describir la prevalencia, tipo y evolución de la patología renal en niños con SA.

**Pacientes y métodos.** Se estudió retrospectivamente la presencia y evolución de la patología renal en 21 niños que reunían criterios de SA.

**Resultados.** En 18 pacientes (85,7%), se observó patología renal: (1) alteraciones ecográficas en 7 (displasia renal bilateral en 6 y agenesia renal en 1); (2) acidosis tubular renal distal en 2; (3) caída de filtrado glomerular y/o proteinuria en 16. La frecuencia de caída de filtrado glomerular fue similar entre pacientes con y sin ecografía renal patológica.

**Conclusiones.** Nuestro estudio confirma una alta prevalencia de compromiso renal, lo que enfatiza la importancia del diagnóstico y seguimiento de la función renal en niños con SA.

**Palabras clave:** síndrome de Alagille, enfermedades renales.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.149>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.eng.149>

**Cómo citar:** Di Pinto D, Adragna M. Anomalías renales en niños con síndrome de Alagille. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(2):149-153.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Alagille (SA) es una enfermedad colestásica debida a la escasez de los conductos biliares interlobulares que se asocia a manifestaciones clínicas extrahepáticas.<sup>1</sup> Su prevalencia se estima en 1 caso cada 70 000 individuos y, en la mayoría, se debe a mutaciones del gen *JAG1*.<sup>2</sup> Se caracteriza por la presencia de cinco criterios "clásicos": (1) colestasis intrahepática asociada a ductopenia en la biopsia hepática (95%); (2) malformaciones cardíacas, típicamente, estenosis o hipoplasia de la arteria pulmonar (92%); (3) compromiso esquelético, por lo general, vértebras en alas de mariposa (70%); (4) anomalías oftalmológicas, con frecuencia, embriotoxon posterior (78%); y (5) rasgos faciales característicos (91%), como frente ancha, hipertelorismo con ojos hundidos, orejas prominentes, cara triangular y nariz recta.<sup>3-5</sup> Para el diagnóstico, se requieren tres de cinco criterios o dos si existe historia familiar.<sup>1</sup>

La presencia de compromiso renal es variable (19-74%); la manifestación predominante es la displasia renal (con o sin quistes).<sup>1,5-7</sup> Además, puede observarse acidosis tubular renal distal (ATRD), quistes renales, obstrucción de la vía urinaria, agenesia renal, nefritis tubulointersticial y reflujo vesicoureteral.<sup>2,4,7</sup> También han sido descritos cambios glomerulares, como la mesangioliipidosis y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria.<sup>2,8</sup> La hipertensión arterial secundaria a estenosis de la arteria renal y otros compromisos vasculares, como el síndrome de aorta media, anomalías vasculares intraabdominales y del sistema nervioso central, también han sido descritos.<sup>3</sup> Los accidentes cerebrovasculares han sido reportados hasta en el 15%.<sup>3</sup>

El objetivo de este estudio retrospectivo fue describir la prevalencia, tipo y evolución de la patología renal en niños con SA atendidos en el Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisaron las historias clínicas de todos los niños atendidos en nuestra Institución entre 1994 y 2016 que cumplían con los criterios clínicos de SA y se excluyeron aquellos que carecían de evaluación renal mediante ecografía y/o estudios de laboratorio específicos (filtrado glomerular estimado -FGE-, estado ácido-base, ionograma y proteinuria). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación.

### Definiciones operativas:

- Se consideró ecografía renal normal a la que mostraba ambos riñones de forma, tamaño y ecoestructura normal sin patología urinaria, en tanto que se consideraron displásicos los riñones diminuidos de tamaño e hiperecogénicos, con o sin quistes renales corticales.<sup>7,9</sup>
- ATRD: bicarbonato sérico < 18 mEq/l con hipercloremia e incapacidad para acidificar la orina por defecto en la excreción de carga ácida.<sup>10</sup>
- Función renal normal: FGE entre 90 y 120 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> calculado según la fórmula de Schwartz.<sup>11</sup>
- Enfermedad renal crónica (ERC): presencia durante más de 3 meses de proteinuria (> 5 mg/kg/día o índice de proteinuria/creatininuria > 2), sedimento urinario anormal, desórdenes tubulares, anomalías detectadas por imágenes o por histología y/o historia de trasplante renal.<sup>12</sup>
- Hipertensión arterial: presión sistólica y/o diastólica > percentilo 95 de acuerdo con el "Cuarto Informe de la Task Force".<sup>13</sup>

### Análisis estadístico

Las características clínicas, demográficas y los hallazgos ecográficos fueron analizados descriptivamente. Las variables continuas carecieron de distribución normal (test de Shapiro-Wilk), por lo que se expresaron como mediana (intervalo), en tanto que las categóricas se informaron como frecuencia de presentación y porcentaje. La comparación de variables categóricas se realizó con el test exacto de Fisher (nivel de significación  $p < 0,05$ ). Se utilizó el programa Statistix 7.

## RESULTADOS

Se identificaron 25 pacientes que cumplían con los criterios clínicos de SA, 4 fueron excluidos porque carecían de ecografía renal, por lo que

la muestra de estudio quedó conformada por 21 niños (16 varones). La edad fue de 12,3 años (2,6-19,2) y la edad al momento del diagnóstico de SA fue de 0,5 años (0,08-8,4). La frecuencia del compromiso de los distintos órganos se presenta en la *Tabla 1*; la prevalencia de patología renal fue del 85,7% (18 pacientes). Esta se caracterizó por la presencia de alteraciones estructurales en

7 casos (en 6, displasia bilateral y, en el restante, agenesia). Dos pacientes presentaron ATRD, en un caso, asociado a displasia renal.

Los pacientes fueron seguidos durante 9,6 años (0,7-17,4) y 10 de ellos recibieron un trasplante hepático. Durante la evolución, 16 pacientes presentaron FGE < 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y/o proteinuria; en 6 casos, estas alteraciones

TABLA 1. Compromiso de los distintos órganos en series de niños con síndrome de Alagille

Hallazgo	Estudio actual (n = 21)	Quiros-Tejeira (n = 43)	Alagille (n = 80)	Hoffenberg (n = 26)	Kamath (n = 187)
Compromiso renal	85,7% (18/21)	50% (15/30)	73,9% (17/23)	19% (5/26)	39% (73/187)
Colestasis intrahepática	100% (21/21)	100% (43/43)	91% (73/80)	100% (26/26)	ND
Facies peculiar	95,2% (20/21)	98% (42/43)	95% (76/80)	92% (23/25)	ND
Malformaciones cardíacas	85,7% (18/21)	98% (42/43)	85% (68/80)	96% (24/25)	ND
Compromiso esquelético	57,1% (12/21)	38% (12/32)	87% (70/80)	48% (11/23)	ND
Anomalías oftalmológicas	38,1% (8/21)	73% (16/22)	88% (55/62)	85% (17/20)	ND

ND: dato no disponible.

TABLA 2. Compromiso renal en 21 niños con síndrome de Alagille

Paciente	Edad al momento del diagnóstico de SA (años)	Género (F/M)	Ecografía renal	Laboratorio	Edad del último control (años)
1	0,08	M	Displasia	Proteinuria* Bajo FGE	18,3
2	8,4	F	Displasia	Proteinuria Bajo FGE	19,2
3	0,90	M	Displasia	Proteinuria* Bajo FGE**	17,8
4	5,8	M	Agenesia	Bajo FGE	17,6
5	0,2	M	Displasia	ATR Bajo FGE	3,2
6	7,3	M	Displasia	Proteinuria	1,2
7	0,2	F	Displasia	Normal	11,2
8	0,6	M	Normal	Proteinuria Bajo FGE**	14,5
9	0,4	M	Normal	Proteinuria Bajo FGE	15,6
10	2,1	M	Normal	Bajo FGE	2,8
11	0,4	F	Normal	Bajo FGE	4,7
12	0,2	M	Normal	Bajo FGE	9,2
13	0,99	M	Normal	Proteinuria**	18,4
14	0,5	F	Normal	Proteinuria**	13,8
15	0,2	M	Normal	Proteinuria**	5,8
16	5,7	M	Normal	Proteinuria**	9,6
17	0,3	F	Normal	Proteinuria	4,4
18	1,6	M	Normal	ATR	6,1
19	0,3	M	Normal	Normal	17,6
20	0,2	M	Normal	Normal	2,5
21	3,3	M	Normal	Normal	18,1

SA: síndrome de Alagille; F/M: femenino/masculino; FGE: filtrado glomerular estimado; ATR: acidosis tubular renal.

\* Requirieron reemplazo de la función renal.

\*\* La alteración renal ocurrió luego del trasplante hepático.

aparecieron luego del trasplante hepático. Dos pacientes requirieron reemplazo de la función renal, uno ingresó a hemodiálisis crónica y el otro recibió un trasplante renal (ambos con displasia renal). La frecuencia de caída del FGE fue comparable entre los pacientes con y sin ecografía renal patológica (5/7 vs. 5/14, respectivamente;  $p=0,18$ ). Ningún paciente presentó hipertensión arterial. La *Tabla 2* detalla los hallazgos y la evolución renal individual de los pacientes estudiados.

## DISCUSIÓN

La presencia de compromiso renal en el SA varía entre el 19% y el 74%.<sup>1,5-7</sup> En nuestra serie, se detectó en el 85,7% (18 pacientes) y 16 casos presentaron caída del FGE y/o proteinuria durante el seguimiento. En el estudio de Kamath, que cuenta con el mayor número de pacientes e incluye tanto a adultos como a niños, la prevalencia fue del 39%,<sup>7</sup> en tanto que, en series con menos pacientes, fue muy variable (*Tabla 2*).<sup>1,5-7</sup> La prevalencia de lesión renal en nuestra serie resultó elevada, probablemente, porque nuestro Hospital es un centro de alta complejidad como así también por la inclusión de pacientes que recibieron un trasplante hepático.

La anomalía estructural renal más frecuente en nuestros pacientes fue la displasia renal (28,5%), hallazgo que también predominó en la serie de Kamath y col., (58,9%).<sup>7</sup> La prevalencia de ATRD, observada en 2 de nuestros pacientes (9,5%), fue similar a la comunicada en otras series (7-9%).<sup>6,7</sup> Otras manifestaciones, como lesiones quísticas renales (10%) y obstrucción de la vía urinaria (8,2%-10%), no fueron halladas en nuestros casos.<sup>1,7</sup>

La caída del FGE es frecuente en presencia de compromiso renal conocido.<sup>7</sup> En la serie de Kamath, el 38% de los pacientes con anomalías renales estructurales presentaron caída del FG, y la displasia renal (1 de cada 3 pacientes) fue el hallazgo más frecuentemente asociado.<sup>7</sup> En nuestro estudio, 10 niños (47,6%) presentaron caída del FGE al final del seguimiento; y, en acuerdo con el estudio recientemente mencionado, la displasia renal bilateral también fue el hallazgo estructural predominante en estos casos (4 pacientes). Debe destacarse, además, que se observó caída del FGE y/o proteinuria en pacientes sin alteraciones renales detectables por ecografía. La mesangioliipidosis es un patrón histopatológico peculiar de lesión glomerular caracterizado por la presencia de

células espumosas y/o vacuolas lipídicas en el mesangio.<sup>4</sup> Habib y col., encontraron este hallazgo en 18 de 26 pacientes biopsiados (70%); 12 de ellos presentaban caída del FGE y 3, proteinuria en rango no nefrótico.<sup>4</sup> Muy raramente, puede encontrarse glomeruloesclerosis focal y segmentaria, aunque solo ha sido descrita en 2 pacientes adultos.<sup>2,8</sup> A pesar de que, en ninguno de nuestros pacientes, se realizó biopsia renal, podría especularse que este grupo presentaba dichas lesiones histológicas como responsables de la disfunción renal. Esto destaca la importancia de la búsqueda de afectación renal en todos los pacientes, incluyendo aquellos sin patología estructural. Además, debe considerarse que el 15-20% de estos pacientes van a recibir un trasplante hepático con la consiguiente exposición a drogas nefrotóxicas (inhibidores de la calcineurina, como tacrolimus o ciclosporina, y antibióticos nefrotóxicos) y un mayor riesgo de desarrollar ERC, como ocurrió en 6 de los 10 pacientes que fueron trasplantados del hígado.<sup>2,14</sup> Finalmente, 2 pacientes (ambos con displasia renal) requirieron terapia de reemplazo renal, aunque esta evolución era infrecuente.<sup>15</sup>

La alta prevalencia de compromiso renal observada en nuestros pacientes enfatiza la necesidad de la evaluación periódica de la función renal en esta población, que debe constar de ecografía renal, bioquímica sérica, análisis de orina y toma de tensión arterial. Dado que todos nuestros pacientes se encontraron normotensos, no se realizaron estudios del árbol vascular, pero deberá descartarse patología vascular en caso de hipertensión arterial. Además, en aquellos pacientes sin defectos estructurales renales con caída del FGE y/o proteinuria y/o albuminuria, debería realizarse una biopsia renal para diagnosticar lesiones glomerulares.

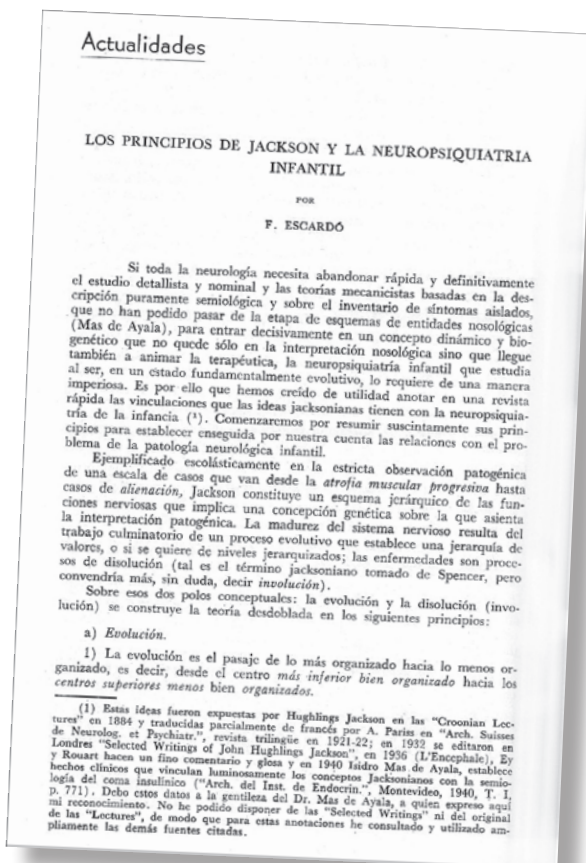
## CONCLUSIONES

La prevalencia de compromiso renal en los pacientes con SA de nuestra serie fue elevada (85,7%). La alteración estructural más frecuente fue la displasia renal; sin embargo, se observó disfunción renal en pacientes con ecografía renal normal. Dieciséis de los 21 pacientes estudiados presentaron caída del FGE y/o proteinuria al final del seguimiento; en 6 de ellos, estas alteraciones aparecieron luego de recibir un trasplante hepático. Estos hallazgos remarcan la importancia de la búsqueda sistemática y periódica de patología renal en esta población, aún en aquellos sin anomalía estructural demostrable. ■

## REFERENCIAS

- Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Heyman MB, et al. Variable morbidity in Alagille syndrome: A review of 43 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29(4):431-7.
- Jacquet A, Guiochon-Mantel A, Noël LH, et al. Alagille syndrome in adult patients: It is never too late. *Am J Kidney Dis* 2007;49(5):705-9.
- Turnpenny PL, Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 2012;20(3):251-7.
- Habib R, Dommergues JP, Gubler MC, et al. Glomerular mesangiolipidosis in Alagille syndrome. *Pediatr Nephrol* 1997;1(3):455-64.
- Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, et al. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic displasia): Review of 80 cases. *J Pediatr* 1987;110(2):195-200.
- Hoffenberg EJ, Narkewicz MR, Sondheimer JM, et al. Outcome of syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome) with onset of cholestasis in infancy. *J Pediatr* 1995;127(2):220-4.
- Kamath BM, Podkamani G, Hutchinson AL, et al. Renal anomalies in Alagille syndrome: A disease-defining feature. *Am J Med Genet A* 2012;158A(1):85-9.
- Davis J, Griffiths R, Larkin K, et al. Glomerular basement membrane lipidosis in Alagille syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25(6):1181-4.
- Massanyi EZ, Preece J, Gupta A, et al. Utility of screening ultrasound after first febrile UTI among patients with clinically significant vesicoureteral reflux. *Urology* 2013;82(4):905-9.
- Masso D, Repetto H. Fisiología y fisiopatología de la homeostasis del estado ácido base. En: Ferraris J, Briones Orfila (edit). *Nefrología pediátrica*. Buenos Aires: FUNDASAP; 2008. Págs.355-380.
- Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM Jr, et al. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 1976;58(2):259-63.
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013;3(1). [Acceso: 27 de septiembre de 2017]. Disponible en: [http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/CKD/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf).
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114(2 Suppl 4th Report):S555-76.
- Kamath BM, Bauer RC, Loomes KM, et al. NOTCH2 mutations in Alagille syndrome. *J Med Genet* 2012;49(2):138-44.
- Schonck M, Hoorntje S, Van Hooff J. Renal transplantation in Alagille syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(1):197-9.

## Archivos hace 75 años



El texto completo se encuentra disponible en la versión electrónica de este número.