

Síndrome de Alagille asociado a pseudohermafroditismo masculino

Sr. Editor:

El síndrome de Alagille es un trastorno genético heredado por rasgo autosómico dominante de expresión variable, cuyo gen defectuoso es el *Jagged 1* que se localiza en el cromosoma 20¹. Este síndrome se define como la asociación de colestasis intrahepática crónica por hipoplasia de vías biliares intrahepática que se presenta en episodios recurrentes que se inician en el período neonatal o poco después, asociada a otras alteraciones que definen el síndrome². Las malformaciones asociadas al síndrome de Alagille son: fenotipo peculiar, definido por algunos autores como típico y diagnóstico^{2,3} (frente prominente, hipertelorismo, ojos profundos, puente nasal amplio, maxilar inferior pequeño con mentón prognata); anomalías cardíacas (siendo la más característica la estenosis pulmonar periférica); defectos de los arcos vertebrales (vértebras en mariposa); y anomalías oculares (embriotoxon posterior)⁴. Otras malformaciones menos frecuentes son retraso del crecimiento, anomalías glomerulares y esqueléticas, retraso mental y alteraciones de la voz². Después de revisar la bibliografía, no se ha encontrado ningún caso de síndrome de Alagille asociado con pseudohermafroditismo.

Presentamos el caso de un recién nacido con síndrome de Alagille asociado a pseudohermafroditismo masculino.

Recién nacido prematuro, de 36 semanas de gestación, con retraso de crecimiento intrauterino grave, cesárea electiva con test de Apgar al minuto de 5 y a los 5 min de 8. Peso de 1.005 g; talla, 37 cm, y perímetro craneal, 28 cm. En la exploración inicial destaca fenotipo peculiar con nariz puntiaguda, microrretrognatia, frente prominente, paladar ojival, pequeño apéndice preauricular, pabellón auricular izquierdo de implantación baja, calcáneo prominente bilateral. Genitales externos ambiguos (estadio III de Prader)⁵.

Durante la segunda semana de vida se observa hernia umbilical y aumento de tamaño del clítoris con palpación en ambos labios mayores de dos masas compatibles con testículos (fig. 1). La ecografía abdominal descarta presencia de útero y confirma existencia de gónadas en el canal inguinal. Biopsia gonadal: presencia de túbulos de calibre uniforme con células de Sertoli y Leydig, compatible con genitales internos masculinos. Cariotipo 46 XY, cromosomas normales en morfología y número, con estudio de cromosoma 20 normal (según técnica de Giemsa-Trypsin banding). Estudio de hormonas suprarrenales normales. Testosterona, 1,42 ng/ml (valores normales [VN], $2,54 \pm 0,78$); hormona luteinizante (LH), 49 mU/ml (VN, 1-12) y hormona foliculostimulante (FSH), 5 mU/ml (VN, 1-12); dihidrotestosterona, 76 ng/dl (VN, 65 ± 35). Prueba de estimulación



Figura 1. Genitales ambiguos (estadio III de Prader) con hernia inguinal.

de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculostimulante (FSH), normal; prueba de estimulación de testosterona con gonadotropina coriónica humana (HCG) practicado a los 2 años: testosterona basal indosificable, pico postestímulo 380,8 ng/ml, normal en niños.

Cultivo de fibroblastos en piel de genitales externos muestra receptores para andrógenos normales en número y función. Cistografía: uretra corta, resto normal.

Durante la segunda semana de vida presenta ictericia con hepatomegalia seguido de acolia intermitente. Bilirrubina total, 6,8 mg/dl; bilirrubina directa, 2,4 mg/dl; gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), 214 U/l; fosfatasa alcalina, 3.818 U/l. Serologías RPR (*rapid plasma reagin*), toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, herpes, hepatitis A, B, C y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fueron todas negativas; α_1 -antitripsina, test del sudor, cuerpos reductores, aminoácidos y ácidos orgánicos en orina normales. Estudio de metabolopatías congénitas (hipotiroidismo y fenilcetonuria) fue también negativo.

La ecografía hepática mostró la normalidad de la vía biliar extrahepática y la gammagrafía hepática con HIDA^{Tc99m} mostró retraso en el tiempo de vaciado de los conductos biliares intrahepáticos. A los 2 meses de vida se practicó biopsia hepática que mostró escasez de conductos biliares, con una ratio conducto biliar/espacio portal de 0,4 y discreta fibrosis.

Se realizaron radiografías simples de la columna vertebral que fueron normales, sin evidencia de vértebras en mariposa. El examen ocular mostró embriotoxon posterior.

A los 4 años de vida se evidencia sobre elevación escapular. Se practica resonancia magnética que confirma alteración vertebral cervical y deformidad de Sprengel bilateral. Ha precisado corrección quirúrgica.

También ha precisado corrección quirúrgica de genitales externos que son actualmente masculinos.

Se realizó examen ocular, bioquímica hepática, ecografía cardíaca y exploración radiológica de manos y columna vertebral a ambos padres que fueron normales, excepto la presencia de embriotoxon posterior en el padre.

La evolución del paciente ha sido satisfactoria, actualmente tiene 6 años con un desarrollo somático y psicomotor normal. No ha presentado nuevos episodios de acolia en los últimos 4 años, no presenta hepatomegalia y los valores analíticos, incluido el perfil hepático, son normales.

El caso clínico que presentamos reúne los signos clínicos, bioquímicos y anatomopatológicos para ser considerado un síndrome de Alagille y muestra una asociación todavía no descrita, como es la intersexualidad.

La intersexualidad no es producida en este caso por enfermedad suprarrenal (hormonas suprarrenales normales).

La dihidrotestosterona normal para la edad del paciente descarta el déficit de 5 α -reductasa, trastorno que cursa con aumento de la testosterona y déficit de deshidrotestosterona, debido a que esta enzima transforma la testosterona en deshidrotestosterona. El cultivo de fibroblastos normales descarta una alteración en los receptores periféricos para andrógenos. El estudio de intersexualidad evidencia normalidad del eje hipotálamo-hipofísico-suprarrenal, sin alteraciones enzimáticas ni hormonales.

El síndrome de Alagille es un trastorno genético autosómico dominante, cuyo gen defectuoso se ha identificado como *Jagged 1* en el cromosoma 20¹. *Jagged 1* es el responsable de la diversidad fenotípica existente en el síndrome de Alagille⁶. En nuestro caso ha sido imposible realizar el estudio molecular para descartar mutación en el gen *Jagged*.

El síndrome de Alagille se define como escasez de conductos biliares intrahepáticos asociado a malformaciones congénitas extrahepáticas. Según Alagille et al^{2,3}, para realizar el diagnóstico de síndrome de Alagille es necesario la existencia de una biopsia hepática compatible⁷ y dos de las cuatro siguientes malformaciones: anomalías del arco vertebral, malformaciones cardíacas, facies característica y embriotoxon posterior. En nuestro paciente el diagnóstico viene dado por la biopsia hepática junto con la facies peculiar y el embriotoxon posterior. Además, el paciente que se presenta tiene otras características también descritas en el síndrome de Alagille como retraso de crecimiento intrauterino, tono de voz anómala, malformaciones esqueléticas que afectan a las vértebras con herencia familiar, como es el embriotoxon posterior en el padre.

Después de una revisión cuidadosa de la bibliografía, no hemos hallado ninguna referencia que asocie el síndrome de Alagille con pseudohermafroditismo, ni con otras anomalías de los genitales externos. Únicamente se ha descrito asociado a hipogonadismo con volumen testicular pequeño³ y displasia caudal (imperforación anal, fistula rectouretral, anomalías lumbosacras y displasia de riñón izquierdo)⁸.

Concluimos que el síndrome de Alagille es secundario a una alteración del desarrollo embriológico con una gran variabilidad fenotípica, dependiendo de la expresión del gen *Jagged*⁶ y que afecta estructuras dependientes del mesodermo. Se conoce la expresión del gen en las células de Sertoli de las gónadas masculinas⁹, motivos por los que pacientes afectados pueden presentar una gran variedad de malformaciones, muchas de ellas todavía no descritas como muestra el caso que se presenta.

**R. Monné Gelonch, J.M. Carretero,
M.T. Pérez-Vidal y R. Closa Monasterolo**

Servicio de Pediatría. Unidad Neonatal.
Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII.
Facultad de Medicina. Universidad Rovira i Virgili.
Tarragona. España.

Correspondencia: Dra. R. Monné Gelonch.
Servicio de Pediatría. Hospital Universitario
de Tarragona Joan XXIII.

Dr. Mallafré Guasch, 4. 43007 Tarragona. España.
Correo electrónico: rmonne@hxxiii.scs.es
raqmonne@comt.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Spinner NB, Colliton RP, Crosnier C, Krantz ID, Hadchouel M, Meunier-Rotival M. Jagged mutations in Alagille síndrome. *Hum Mutat* 2001;17:18-33.
2. Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Dommergues JP. Syndromic paucity of interlobular bile ductus (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): Review of 80 cases. *J Pediatr* 1987; 110:195-200.
3. Alagille D, Odièvre M, Gautier M, Dommergues JP. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development murmur. *J Pediatr* 1975;86:63-71.
4. Brodsky MC, Cuniff C. Ocular anomalies in the Alagille syndrome (arteriohepatic dysplasia). *Ophthalmology* 1991;100: 1767-74.
5. Prader A. Der genitalbefund beim pseudohermaphroditismus femininus des kongenitalen adrenogenitalen syndromes: Morphologie, Käufigkeit, entwicklung und vererbung der verschiedenen genital-formen. *Helv Pediatr Acta* 1954;9:231-48.
6. Crosnier C, Attie-Bitach T, Encha-Razavi F, Audollent S, Soufy Hadchouel M, Meunier-Rotival M, et al. Jagged 1 gene expression during human embryogen elucidates the wide phenotypic spectrum of Alagille syndrome. *Hepatology* 2000;32:574-81.
7. Kahn E, Markowitz J, Aiges H, Daum F. Human ontogeny of the bile duct to portal space ratio. *Hepatology* 1989;10:21-3.
8. Rodríguez JI, Rivera T, Palacios J. Alagille syndrome associated with caudal dysplasia sequence. *Am J Med Genet* 1991;40:61-4.
9. Dirami G, Ravindranath N, Achi MV, Dym M. Expression of notch pathway components in spermatogonia and Sertoli cells of neonatal mice. *J Androl* 2001;22:944-52.