

Você conhece esta síndrome?*

*Do you know this syndrome?**

Cláudia Márcia Resende Silva¹Magda Bahia²João Renato Vianna Gontijo³

RELATO DO CASO

Paciente de oito anos de idade, do sexo feminino, branca, com quadro cutâneo pruriginoso desde o segundo ano de vida e lesões papulosas isoladas e em placas, xantomatosas, desde os três anos de idade, com piora progressiva.

História de icterícia neonatal prolongada, com predomínio de bilirrubina direta, atraso do desenvolvimento e crescimento, hepatomegalia leve e sopro sistólico grau II-III/VI em precórdio. Propedêutica para infecção congênita e erros inatos do metabolismo foi negativa. É a terceira filha de pais não consanguíneos, nascida de parto normal, a termo, adequada para a idade gestacional, com peso ao nascimento de 2.750g.

A ultra-sonografia abdominal, realizada aos oito meses de idade, evidenciou discreto aumento hepático; sistema porta, ductos biliares e veias hepáticas sem alterações. A biópsia hepática, aos nove meses de idade, mostrou intenso processo inflamatório, compatível com colangite em atividade. Nova biópsia, após um ano, demonstrou pobreza de ductos biliares intra-hepáticos.

Ao exame físico observaram-se várias áreas de escoriações e pápulas, e placas xantomatosas distribuídas por toda a superfície corporal (Figuras 1 e 2). Unhas, cabelos, dentes e mucosa oral sem alterações. Fronte olímpica, hipertelorismo, nariz comprido e queixo pontiagudo, implantação funda dos olhos e xantomas palpebrais (Figura 3). Peso e estatura abaixo do percentil 5.



FIGURA 1: Múltiplos xantomas nas regiões glúteas e coxas (A) e região posterior do pescoço (B)

Recebido em 22.04.2008.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 06.05.2008.

* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro / Financial funding: PBIC/CNPq

¹ Médica do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Mestre em Dermatologia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

² Professora Adjunta de Pediatria da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

³ Bolsista do Programa de Bolsa de Iniciação Científica (PBIC/CNPq). Acadêmico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

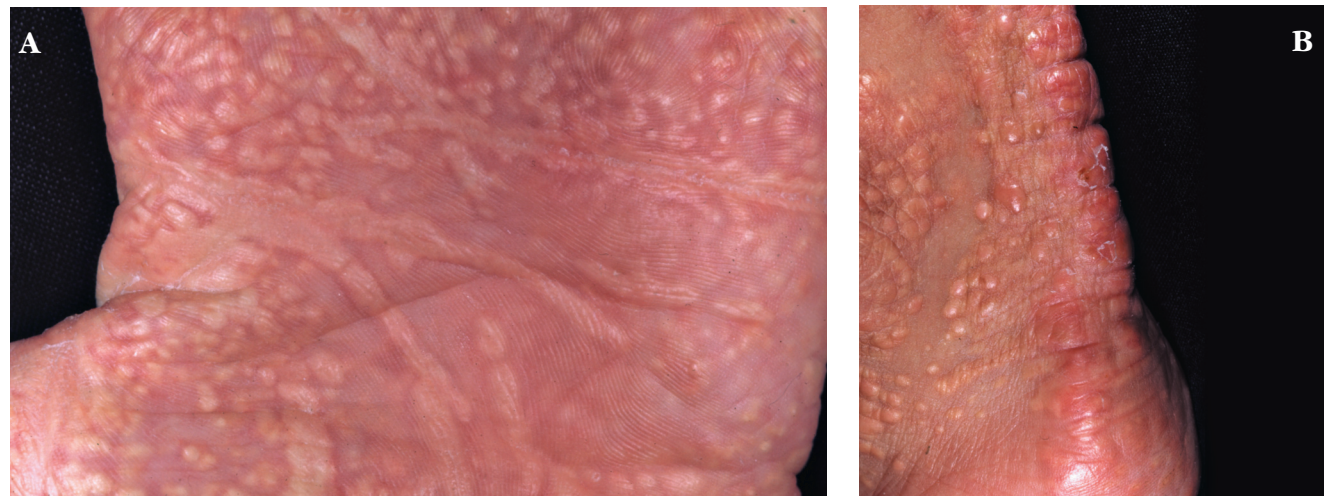


FIGURA 2: Múltiplos xantomias papulosos e lineares na palma e pulso (A) e região aquilêica (B)

Exames laboratoriais: hemograma normal, bilirrubina total = 3,3; direta = 2,7 FA = 1976, GGT = 268, TGO = 171, TGO = 241, colesterol T = 1.350, triglicérides = 1.860. Estenose pulmonar ao ecocardiograma, presença de embriotoxon ao exame oftalmológico e de vértebras em borboleta à radiografia de coluna.

Biópsia de pele mostrou histiócitos xantomizados na derme, com distribuição ao redor de anexos e vasos, atingindo porções superficiais e profundas.

Quadro refratário aos diversos tratamentos instituídos como fenobarbital, rifampicina, colestiramina, sinvastatina, talidomida, anti-histamínicos orais e corticosteróides tópicos. Evoluiu com piora da função hepática, aumento dos níveis de colesterol e triglicérides, das lesões cutâneas e prurido incontrolável. Com o transplante hepático, realizado aos oito anos e meio, houve regressão completa do prurido, normali-

zação da função hepática e redução progressiva das lesões cutâneas e dos níveis do lipidograma (Figuras 4, 5 e 6).

QUE SÍNDROME É ESTA?

Síndrome de Alagille

A síndrome de Alagille (SA), displasia artério-hepática, atresia biliar intra-hepática ou síndrome da pobreza de ductos biliares intra-hepáticos, foi descrita por Alagille em 1962, e sua série de 15 casos publicada em 1975. É doença autossômica dominante com expressividade variável, sem predomínio de sexo e prevalência de 1:70.000 a 100.000 recém-nascidos.¹ É causa importante de doença crônica hepática na infância e apresenta morbidade e mortalidade de 10 a 20%.[≈] A mutação no gene Jagged no cromossomo 20p12 ou, em alguns casos, no gene NOTCH2 no cromossomo 1p13-p11 é responsável pela SA.² Os critérios para diagnóstico incluem o quadro histológico de pobreza de ductos biliares com colestase crônica, fácies típica, alterações oftalmológicas (embriotoxon), defeitos vertebrais e cardíacos. A presença de um ou mais critérios (excluindo a fácies típica) é suficiente para se considerar o diagnóstico,[≈] sendo síndrome completa a presença simultânea dos cinco critérios descritos.^{1,3} Outros achados incluem atraso no desenvolvimento, alterações renais e ósseas, retardo mental e voz estridente.

As manifestações hepáticas variam desde colestase leve e prurido a progressiva falência hepática. A icterícia está presente na maioria dos pacientes no período neonatal.^{3,4} O prurido associado à SA, considerado um dos piores na doença hepática crônica, é raro antes dos três meses de idade e surge principalmente a partir do terceiro ano de vida, mesmo nos pacientes anictéricos. Δ O uso de ácido ursodeoxicólico, hidroxizine, rifampicina e colestiramina pode con-



FIGURA 3: Fácies característica e xantomias palpebrais

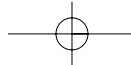


FIGURA 4: Aspecto pós-transplante

trolar o prurido em alguns casos.^{1,5} Progressão para cirrose e insuficiência hepática ocorre em proporção significativa de pacientes, e cerca de 15% deles necessitam de transplante hepático. Δ Os achados laboratoriais incluem aumento de ácidos graxos, da bilirrubina conjugada, fosfatase alcalina, colesterol e gama-GT (indicativa de defeito na excreção biliar). Menos frequentemente pode-se detectar aumento das aminotransferases e dos triglicérides. Hipercolesterolemia e trigliceremia acentuadas estão associadas à colestase grave.³

Nem todos os pacientes com hipercolesterolemia apresentam xantomas, cuja intensidade, tampouco, está relacionada com o nível de colesterol. São observados nas superfícies extensoras dos dedos, em linhas palmares, fossas poplíteas e inguinais, joelhos, cotovelos, nuca e região glútea. Podem

desaparecer com a redução dos níveis séricos de colesterol a partir de 10 anos de idade ou após o transplante hepático.¹

A biópsia hepática mostra pobreza ou ausência de ductos biliares intra-hepáticos, que é progressiva e pode não ser demonstrada nos primeiros meses de vida.

Alterações congênitas do coração são relatadas em 90% dos casos, sendo a mais comum a estenose pulmonar. Comumente as malformações cardiovasculares são assintomáticas, sendo as malformações graves responsáveis pela maioria dos óbitos precoces.^{3,4}

O embriotoxon posterior, defeito da câmara anterior, está presente em cerca de 89% dos casos de SA. A face tem aparência triangular, com fronte olímpica, olhos com implantação funda, hipertelorismo moderado, queixo pontiagudo, nariz estreito e ponta



FIGURA 5: Aspecto pós-transplante

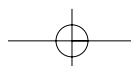




FIGURA 6: Aspecto pós-transplante

nasal mais volumosa.^{3,4} A anormalidade esquelética mais encontrada é a vértebra em borboleta (70% dos casos).

O prognóstico é variável e depende diretamente da gravidade do acometimento hepático e cardíaco. Doenças cardíacas complexas são responsáveis pela maioria dos óbitos neonatais, e a falência hepática pela mortalidade e morbidade tardias.

Os principais diagnósticos diferenciais incluem a deficiência de α -1-antitripsina, infecções virais tais como rubéola congênita, citomegalovírus ou hepatite B.^{1,4} Outros diagnósticos diferenciais mais raros são síndrome de Byler, síndrome de Aegenaes (colestase norueguesa autossômica recessiva) e síndrome de Zellweger. ≈ □

Resumo: A síndrome de Alagille, doença autossômica dominante de expressividade variável, é uma das causas mais frequentes de hepatopatia crônica na infância. Sua principal característica é a escassez de ductos biliares intra-hepáticos, com repercussões variáveis sobre o órgão. O quadro cutâneo caracteriza-se por prurido intenso, muitas vezes intratável, e múltiplos xantomas.

Palavras-chave: Colestase intra-hepática; Prurido; Síndrome de Alagille; Xantomatose

Abstract: *Alagille syndrome, an inherited autosomal disorder of dominant trait, is one of the most common causes of chronic liver disease in childhood. Its hallmark is the paucity of intrabepatic bile ducts, with variable degrees of liver impairment. Cutaneous manifestations include intense pruritus, often refractory to treatment, and xanthomata.*

Keywords: *Alagille syndrome; Cholestasis intrabepatic; Pruritus; Xanthomatosis*

REFERÊNCIAS

1. Garcia MA, Ramonet M, Ciocca M, Cabrera H, Lapunzina P, Alvarez E, et al. Alagille Syndrome: cutaneous manifestations in 38 children. *Pediatr Dermatol.* 2005;22:11-4.
2. Pubmed.gov [homepage on the Internet]. Bethesda: National Library of Medicine. Johns Hopkins University; c1966-2008 [updated 2006 Aug; cited 2008 Apr 27]. Alagille syndrome. OMIM (Online Medelian Inheritance in Man). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM/>
3. Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome. *J Med Genet.* 1997;34:152-7.
4. Mueller RF. The Alagille syndrome (arteriohepatic dysplasia). *J Med Genet.* 1987; 24:621-6.
5. Sengupta S, Das JK, Gangopadhyay A. Alagille syndrome with prominent skin manifestations. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2005;71:119-21.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Claudia M Resende Silva
 Avenida Pasteur 89 salas 405 - 407
 Santa Efigênia
 30150 290 - Belo Horizonte - MG.
 E-mail: claudiamrsilva@terra.com.br

Como citar este artigo / *How to cite this article:* Silva CMR, Bahia M, Gontijo JRV. Você conhece essa síndrome? Síndrome de Alagille. *An Bras Dermatol.* 2008;83(3):265-8.