

## Síndrome de Alagille: relato de caso

### *Alagille syndrome: case report*

Carolina Paes Torres \*  
Fernanda Campos Rosetti Lessa \*  
Maria Cristina Borsatto \*\*  
Kranya Victoria Diaz-Serrano \*\*  
Alexandra Mussolino de Queiroz \*\*\*

#### Resumo

A síndrome de Alagille ou displasia artério-hepática é uma doença hereditária rara, autossômica dominante. Além de apresentarem anomalias no fígado, os portadores desta síndrome, frequentemente, apresentam alterações no coração, nas vértebras, na face e nos olhos. O presente trabalho tem como objetivo relatar o tratamento odontológico de um paciente portador da síndrome de Alagille, dando ênfase aos cuidados adotados, em função dos problemas sistêmicos associados à síndrome em questão.

Palavras-chave: Síndrome de Alagille; Assistência odontológica para pessoas portadoras de deficiência

#### Abstract

*Alagille syndrome also known as hepatic ductular hypoplasia is a rare autosomal dominant disorder. Besides the anomalies in the liver, the bearers of this syndrome, frequently, present alterations in the heart, in vertebrae, in the face and in the eyes. The aim of this study was to describe the dental treatment of a patient with Alagille syndrome, giving emphasis to the adopted cares, considering the many systemic disorders associated to this syndrome.*

*Key words: Alagille syndrome; Dental care for disabled*

## Introdução

A síndrome de Alagille é uma alteração autossômica dominante, cujo gene defeituoso identificado como Jagged 1, no cromossomo 20, é o responsável pela diversidade fenotípica existente na síndrome, que envolve principalmente alterações no fígado, coração, olhos, face e esqueleto<sup>7,12-13</sup>. Manifestações menos freqüentes observadas incluem anormalidades renais<sup>17</sup>, retardo mental<sup>3</sup> e carcinoma hepatocelular<sup>16</sup>.

Descrita primeiramente por Alagille *et al.*<sup>2</sup>, em 1975, é uma doença hereditária rara, apresentando uma prevalência de 1/100000 nascidos vivos, sem distinção entre os gêneros<sup>9</sup>. Outras denominações são encontradas na literatura como síndrome de Alagille-Watson, atresia intra-hepática biliar, hipoplasia intra-hepática biliar, displasia artério-hepática e paralisia dos ductos interlocares da bile<sup>9,18</sup>.

É identificada inicialmente em recém-nascidos que apresentam icterícia constante, decorrente principalmente, da insuficiência congênita de ductos intra-hepáticos. A gravidade dessa síndrome varia de um indiví-

duo a outro, podendo apresentar de sintomas leves à necessidade de transplante de fígado<sup>14</sup>.

Além de a literatura ser escassa no que se refere aos achados bucais relacionados a essa síndrome, a importância do estudo e da difusão dessa patologia no âmbito odontológico está embasada na alta prevalência, em torno de 91%, de algum tipo de anomalia cardiovascular presente nos portadores da síndrome de Alagille<sup>12</sup>. Assim, o objetivo desse trabalho é relatar as características bucais e o tratamento odontológico de um portador da síndrome de Alagille, enfatizando-se os cuidados a serem adotados em função dos problemas sistêmicos associados à síndrome em questão.

## Caso clínico

Paciente de 3 anos de idade, do gênero feminino, compareceu à Clínica do Centro de Formação em Recursos Humanos ao Atendimento de Pacientes Portadores de Necessidades Especiais da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para tratamento odontológico (Figura 1).

\* Mestre em Odontopediatria pela Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FORP-USP). E-mail: caroltorres@forp.usp.br

\*\* Professora Doutora do Departamento de Clínica Infantil, Odontologia Preventiva e Social da FORP-USP. E-mail: dkanya@hotmail.com

\*\*\* Professora Assistente do Departamento de Clínica Infantil, Odontologia Preventiva e Social da FORP-USP. E-mail: amqueiroz@forp.usp.br



**Figura 1. Aspecto facial da paciente portadora de síndrome de Alagille**



**Figura 2. Coloração esverdeada da pele**

A paciente foi encaminhada pelo Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, com o diagnóstico de síndrome de Alagille, apresentando colestase crônica (hepatopatia com ductopenia), estenose pulmonar, comunicação interventricular mínima e aguarda transplante hepático. Durante a anamnese observou-se uma coloração em tom de verde na pele e olhos (Figuras 2, 3 e 4), além de presença de manchas de coloração esbranquiçadas pela pele de todo o corpo.

Ao exame clínico extra e intrabucal, detectou-se hipertelorismo ocular, olhos profundos, ponte nasal am-



**Figura 3. Presença de manchas nas mãos**



**Figura 4. Coloração em tom de verde dos olhos**

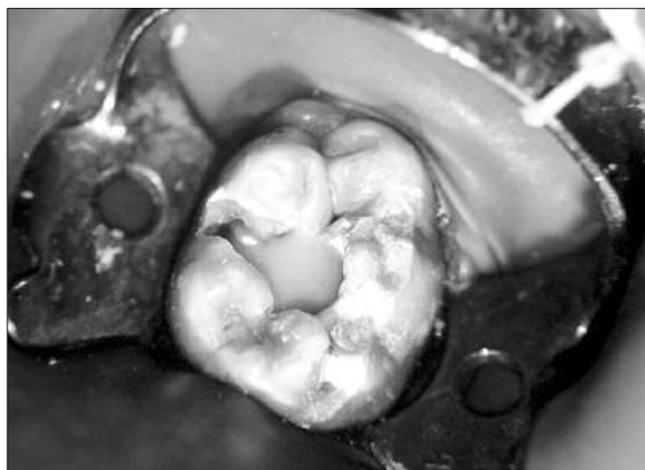
pla, atresia da maxila, acúmulo de biofilme dentário e presença de esmalte hipoplásico e lesões de cárie nos molares decíduos (Figuras 5 e 6). Além disso, os dentes decíduos apresentavam-se com coloração verde-azulada, caracterizando a presença de anomalia de cor. Após a escarificação dos molares decíduos foi observada a coloração escurecida da dentina sadia (Figura 7). Nenhuma outra anomalia de número, forma ou estrutura foi observada nos dentes decíduos e nos germes dos permanentes sucessores no exame radiográfico.

Após orientação da mãe da criança sobre os cuidados relacionados à higiene bucal, o tratamento restaurador foi realizado sob profilaxia antibiótica, procedendo a administração via oral de amoxicilina 500mg, 50mg/Kg, 1 hora antes no início de cada sessão.

O tratamento foi realizado com anestesia local e isolamento absoluto, constituídos de aplicação de selante por meio da técnica invasiva nos dentes 54, 74 e 85; aplicação de selante no dente 55, restauração de resina composta (Z100 – 3M/Espe) nos dentes 64 (DO), 65 (OP), 84 (O) e 75 (ML), tendo sido feito proteção pulpar com cimento à base de hidróxido de cálcio (Dycal - Kerr) e cimento de ionômero de vidro (Vidrión F – SS White) (Figuras 8, 9 e 10).



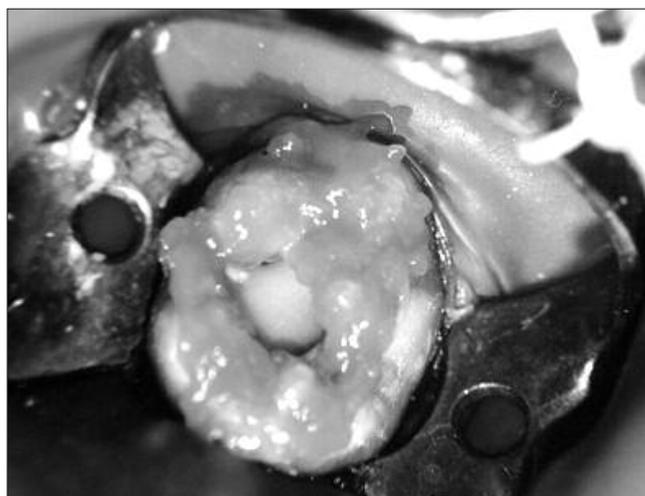
**Figura 5. Atresia da maxila**



**Figura 8. Confecção de base com Dycal e cimento de ionômero de vidro**



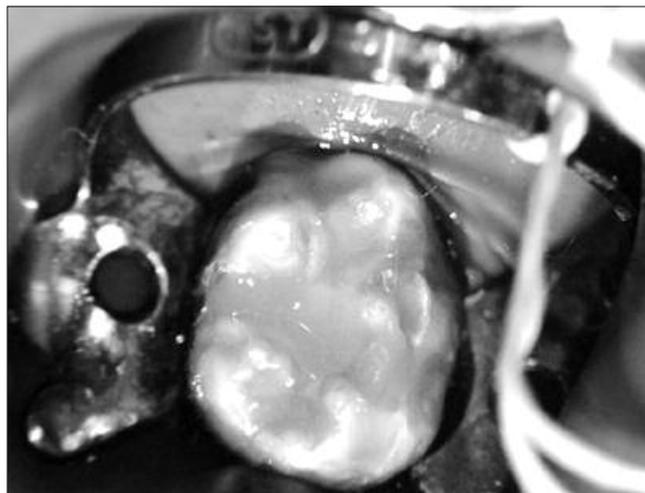
**Figura 6. Molar decíduo hiperplásico e cariado**



**Figura 9. Condicionamento ácido**



**Figura 7. Aspecto esverdeado da dentina após escariação**



**Figura 10. Aspecto após restauração**

Uma vez terminado o tratamento restaurador proposto, a paciente foi incluída em um programa de controle e prevenção de cárie e assim, vem sendo submetida periodicamente

a remoção profissional de placa e controle do biofilme bacteriano, aplicação de antimicrobianos, aplicação tópica de flúor e reforço quanto às instruções de higiene bucal.

## Discussão

A síndrome de Alagille é caracterizada quando cinco fatores principais estão presentes<sup>2</sup>. São eles as alterações faciais típicas, os defeitos oculares, as anormalidades cardiovasculares, os defeitos nos arcos vertebrais e a colestase crônica<sup>1</sup>. Pacientes apresentando os cinco fatores, caracterizam a forma mais completa da síndrome, aqueles que manifestam apenas quatro destes evidenciam a forma incompleta. Há ainda uma forma rara, representando a minoria, que é aquela na qual apenas duas destas alterações são diagnosticadas<sup>9</sup>.

As malformações faciais típicas associadas a esta síndrome são hipertelorismo ocular, ponte nasal ampla, olhos profundos, micrognatia e fronte proeminente<sup>1,8</sup>. Com relação às alterações cardiovasculares, um estudo de Kamath *et al.*<sup>12</sup> (2004), que avaliou 268 pacientes portadores de síndrome de Alagille, constatou que apenas 9% dos pacientes não apresentaram nenhum tipo de anomalia cardiovascular, e que 83% dessas alterações correspondem à estenose pulmonar periférica. Dentre as alterações oculares são freqüentes o embriotoxoma posterior, pigmentação da retina, anormalidades pupilares e anomalias do disco óptico<sup>20</sup>.

As anomalias vertebrais são as mais freqüentes e as que melhor descrevem as anormalidades na síndrome de Alagille<sup>18</sup>. A maioria dessas alterações vertebrais são as denominadas vértebras em borboleta com fusão incompleta do arco anterior<sup>19</sup>. A colestase crônica é outro dos cinco fatores que definem a síndrome de Alagille. A colestase corresponde ao nível de bilirrubina conjugada no sangue acima de 1,5 a 2 mg/dl<sup>6</sup>. Manchas ou xantomas cutâneos são descritas ocasionalmente em pacientes com colestase crônica. Em um estudo com 80 portadores de síndrome de Alagille, 30% dos pacientes com colestase crônica apresentavam xantomas cutâneos<sup>3</sup>. Estes, geralmente aparecem nos dois primeiros anos de vida, tornam-se progressivos a partir dos quatro anos de idade e tendem a desaparecer espontaneamente após os 10 anos, com o decréscimo nos níveis de colesterol. Os xantomas são encontrados mais comumente nas superfícies dos dedos, prega palmar, nuca, pregas

retais e áreas inguinais e tendem a desaparecer após transplante do fígado<sup>5</sup>

O tratamento odontológico dos pacientes portadores de síndrome de Alagille não diferencia do usual em nenhum procedimento, a não ser no cuidado quanto a antibioticoterapia profilática.

O achado bucal mais característico nessa paciente foi a coloração esverdeada dos dentes decíduos, o qual foi provocado pelo derramamento de bile durante o período de formação destes dentes, ainda na fase intra-uterina<sup>10</sup>. Al-Mutawa *et al.*<sup>4</sup> (2002) relataram a presença de inflamação gengival, lesões hipoplásicas e palato ogival em paciente com síndrome de Alagille. Ho *et al.*<sup>11</sup> (2000) observaram hipodontia em um menino de 3 anos de idade, portador da síndrome.

O tratamento dentário dos portadores dessa síndrome deve ser feito de forma rápida e eficiente, uma vez que estes pacientes não podem permanecer em situações de estresse. Além disso, em virtude de apresentarem uma maior tendência ao sangramento e necessitarem de antibioticoterapia profilática<sup>14</sup>. A prevenção e o controle da saúde bucal desses pacientes torna-se de fundamental importância, pois alguns deles necessitam de transplante de fígado. Desta forma, a manutenção odontológica, diminuiria consideravelmente o risco de bacteriemias e infecções, contribuindo assim, com seu bem estar físico<sup>15</sup>.

## Conclusão

Recomenda-se que ao atender um paciente com síndrome de Alagille o cirurgião-dentista deva se informar quanto aos problemas cardiovasculares e em caso da presença destes, realizar a profilaxia antibiótica adequada. Em casos de procedimentos cirúrgicos, o profissional deve atentar-se ao sangramento abundante e então, estar preparado para prevenir qualquer intercorrência neste aspecto. As sessões devem ser curtas e o cirurgião-dentista deve proporcionar ao paciente um ambiente calmo e de confiança, a fim de minimizar o estresse durante o atendimento. Um programa preventivo vigoroso deve ser instituído uma vez que uma condição bucal precária pode prejudicar ou mesmo impedir o transplante de fígado que porventura seja necessário.

## Referências

1. Alagille D. Alagille syndrome today. *Clin Invest Med.* 1996;19(5):325-30.
2. Alagille D, Odievre M, Gautier M, Dommergues JP. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr.* 1975;86(1):63-71.
3. Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Odievre M, Dommergues JP. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr.* 1987;110(2):195-200.

4. Al-Mutawa S, Mathews B, Salako N. Oral findings in Alagille syndrome. A case report. *Med Princ Pract.* 2002;11(3):161-3.
5. Buckley DA, Higgins EM, Du Vivier AW. Resolution of xanthomas in Alagille syndrome after liver transplantation. *Pediatr Dermatol.* 1998;15(3): 199-202.
6. Cezar GM, Margotto PR, Tayar CA. Hiperbilirrubinemia direta. *In: Margotto PR. Assistência ao recém-nascido de risco.* Brasília: Editora Pórfiro; 2002.
7. Danks DM, Campbell PE, Jack I, Rogers J, Smith AL. Studies of the aetiology of neonatal hepatitis and biliary atresia. *Arch Dis Child.* 1977;52(5):360-7.
8. 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(3):822-9.
9. 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(1):11-4.
10. Guadagni MG, Cocchi S, Tagariello T, Piana G. Case report: Alagille syndrome. *Minerva Stomatol.* 2005;54(10):593-600.
11. Ho NC, Lacbawan F, Francomano CA, Ho V. Severe hypodontia and oral xanthomas in Alagille syndrome. *Am J Med Genet.* 2000; 93(3):250-2.
12. Kamath BM, Spinner NB, Emerick KM, Chudley AE, Booth C, Piccoli DA, *et al.* Vascular anomalies in Alagille syndrome: a significant cause of morbidity and mortality. *Circulation.* 2004;109(11): 1354-8. Epub 2004 Mar 1. Comment in: *Circulation.* 2004;110(13):e327; author replay e327.
13. Li L, Krantz ID, Deng Y, Genin A, Banta AB, Collins CC. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nat Genet.* 1997;16(3):243-51. Comment in: *Nat Genet.* 1997;16(3):212-3.
14. Lykavieris P, Crosnier C, Trichet C, Meunier-Rotival M, Hadchouel M. Bleeding tendency in children with Alagille syndrome. *Pediatrics.* 2003; 111(1):167-70.
15. Morimoto A, Morimoto Y, Maki K, Nishida I, Kawahara H, Kimura M. Dental treatment of a prospective recipient of a liver transplant: a case report. *J Clin Pediatr Dent.* 1998; 23(1):75-8.
16. Ong E, Williams SM, Anderson JC, Kaplan PA. MR imaging of a hepatoma associated with Alagille syndrome. *J Comput Assist Tomogr.* 1986;10(6): 1047-9.
17. Pombo F, Isla C, Gayol A, Bargiela A. Aortic calcification and renal cysts demonstrated by CT in a teenager with Alagille syndrome. *Pediatr Radiol.* 1995; 25(4):314-5.
18. Ryan RS, Myckatyn SO, Reid GD, Munk P. Alagille syndrome: case report with bilateral radio-ulnar synostosis and a literature review. *Skeletal Radiol.* 2003 Aug;32(8):489-91. Epub 2003 Jun 11.
19. Sanderson E, Newman V, Haigh SF, Baker A, Sidhu PS. Vertebral anomalies in children with Alagille syndrome: an analysis of 50 consecutive patients. *Pediatr Radiol.* 2002 Feb; 32(2):114-9. Epub 2001 Dec 15.
20. Scheimann A. Alagille syndrome. [citado em dez. 2004]. Disponível em: <http://master.emedicine.com/PED/topic60.htm>.

Recebido em 06/12/2005

Aceito em 20/02/2006