
Epónimos en Pediatría (16). ¿Quién fue Daniel Alagille?

Miguel Angel Zafra Anta¹, Aurora Salvo Amores²,
Juan Medino Muñoz³, Andrea Seoane Sanz⁴

¹ Pediatra. Hospital Universitario de Fuenlabrada.
Madrid. Comité de Historia de la AEP

² Graduada en Periodismo. Fuenlabrada. Madrid

³ Documentalista. Responsable de la Biblioteca de
Hospital Universitario de Fuenlabrada

⁴ Estudiante de Medicina de la Universidad Rey Juan
Carlos, Fuenlabrada

Introducción. Definición del síndrome

Daniel Alagille (1925-2005) fue un pediatra hepatólogo francés que investigó y describió, a finales de los años 60 del pasado siglo, una enfermedad conocida con el epónimo de su nombre caracterizada por una afectación sistémica y colestasis intrahepática (dolencia en la que disminuye el flujo de la bilis hepática)¹. Tal como se ha demostrado, la herencia de este síndrome es autosómica dominante de penetración variable. Otras de las denominaciones del Síndrome de Alagille son displasia arteriohepática, hipoplasia ductal sindrómica y síndrome de Alagille-Watson o Watson-Miller (en desuso). Del mismo modo, su actual codificación internacional de enfermedades ICD 10 es Q44-7 y su número de identificación en la base de datos OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) es 118450²⁻⁴.

Según el diccionario de la RANM (Real Academia Nacional de Medicina), la pronunciación original aproximada es /alayíl/.

Síndrome de Alagille

Clínicamente el síndrome de Alagille (ALGS es su abreviatura generalizada en inglés) se determina por cinco características principales: colestasis (debido a la escasez de vías biliares intrahepáticas, que suele presentarse en el periodo neonatal o de lactante), estenosis pulmonar congénita, vértebras en forma de mariposa, alteraciones oculares y unas facciones singulares (figura 1)^{1,4}. Algunas de estas manifestaciones pueden no evidenciarse hasta después de algunos meses e incluso años. Además, en ocasiones, se añaden otros síntomas (tabla 1). En el caso de que no se desarrolle una colestasis o algunas de las manifestaciones características, se considera que se trata de un ALGS incompleto^{3,4}.

Como ya se ha indicado, el Síndrome de Alagille es una enfermedad genética de herencia autosómica dominante y expresión variable. Por tanto, podrían encontrarse varios casos en una misma familia, aunque más de la mitad de los mismos son mutaciones de novo.

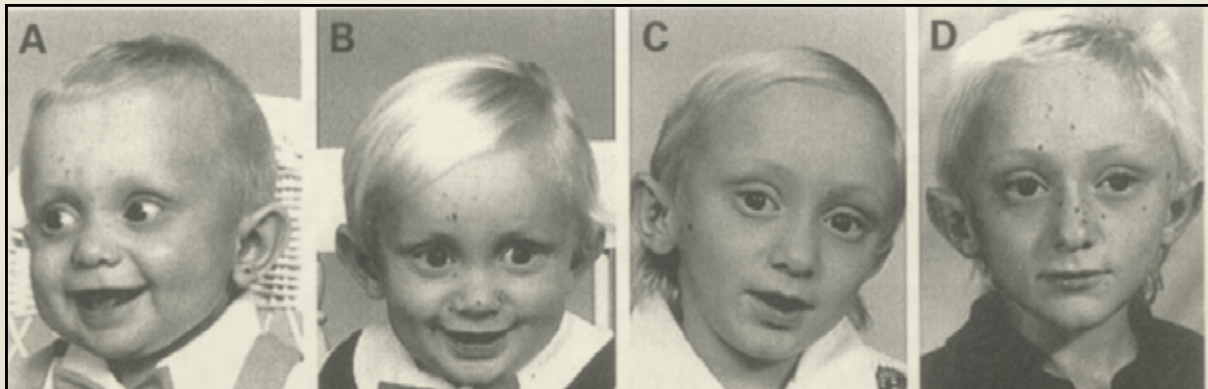


Figura 1.
Características faciales de un paciente con Síndrome de Alagille (edades 1, 2, 4 y 6 años). Tomado de Krantz⁵

La frecuencia de este síndrome es aproximadamente de 1/30.000 recién nacidos. En más del 90% de los casos se produce por una haploinsuficiencia del gen JAGGED1 (JAG1) situado en el brazo corto del cromosoma 20 debido, principalmente, a mutaciones o deleciones del locus. Algunos autores hablan en ese caso de ALGS 1². El gen JAGGED1 codifica una proteína transmembrana, que es un ligando de los receptores NOTCH, implicada en el destino de diferentes líneas celulares. Asimismo, un pequeño porcentaje (menos del 1%) es causado por mutaciones en el gen NOTCH2, en el cromosoma 1p12-p11. En este último caso, se habla de ALGS 2 y se asocia a malformaciones renales^{3,4}.

La supervivencia del paciente afectado por este cuadro dependerá fundamentalmente de la afectación cardiaca, así como del nivel de afectación hepática y de otros órganos. En muchos casos, la supervivencia y la calidad de vida puede definirse como prácticamente normal si se detecta y se trata la alteración hepática de forma precoz. La hepatopatía se estabiliza normalmente entre los 4 y 10 años. Sin embargo, existe un riesgo de cirrosis (15%) e incluso de carcinoma hepatocelular, aunque no es nada habitual⁴.

El tratamiento se dirige principalmente a evitar la malabsorción digestiva por colestasis y defecto de los ácidos biliares: apor-

Tabla I. Anomalías asociadas al síndrome de Alagille

Patología/Prevalencia	Comentarios
Escasez de vías biliares intrahepáticas interlobulillares/75-100% Colestasis crónica/ 94%; (89-100%)	Colestasis sobre todo, pero no exclusivamente, de inicio neonatal
Cardiopatías congénitas/ 92%	Soplo cardiaco, sobre todo estenosis pulmonar periférica. Otras, como tetralogía de Fallot
Anomalías óseas/ 67%; (33-87%)	Lo más frecuente Vértebras en mariposa (anomalías en la fusión del arco vertebral anterior). Otras: espina bífida, ausencia de la XII costilla, craneosinostosis
Facies característica/ 91% (75-95%)	Raíz nasal ancha, facies triangular, ojos hundidos, mentón prominente
Alteraciones oculares/ 80% (56-88%)	Embriotoxon posterior (línea Schwalbe). Con lámpara de hendidura. Está en 8-15% de la población normal. Moteado en el epitelio pigmentario de la retina, alteraciones en la papila
<ul style="list-style-type: none"> • Alteración renal/ 40%; (19-73%) • Malformaciones vasculares sistémicas • Talla baja, retraso del desarrollo (en parte por malnutrición) • Pliegues de flexión digital supernumerarios • Retraso en el aprendizaje, retraso motor • Voz aguda 	<ul style="list-style-type: none"> • Displasia renal, riñones pequeños, nefropatía tubulointersticial, quistes renales, acidosis tubular renal, insuficiencia renal crónica • Incluyendo malformaciones intracraneales (basilar, carótida; posibilidad de ictus) • Retraso crecimiento multifactorial • El retraso en el aprendizaje es comparable con el de la población general si reciben un tratamiento precoz adecuado de la malabsorción digestiva, pero parece existir una frecuencia incrementada de retardo motor (hasta 16%)

te de triglicéridos de cadena media, ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles. La colestasis, el prurito intenso y los xantomatos tienen indicación de coleréticos (ácido ursodesoxicólico). Del mismo modo, la hipercolesterolemia produce xantelasmas, aunque no está asociada al alto riesgo de ateromatosis, debido a que está unida a la lipoproteína X. Además, el intenso prurito se trata con uno o varios fármacos como colestiramina, rifampicina o naltrexona.

En algunos pacientes se tiene que practicar un tratamiento quirúrgico, como la derivación biliar parcial externa que, en un cierto porcentaje, resulta eficaz. Podría estar indicado el trasplante de hígado en el caso de cirrosis e insuficiencia hepática, hipertensión portal, prurito severo rebelde a tratamiento y xantomatosis. Otra de las afecciones que se pueden producir es el compromiso renovascular sintomático, que puede ser tratado con la implantación de un endotutor (stent). Asimismo, cuando se asocia con acidosis tubular renal debe tratarse mediante la administración de bicarbonato o sales de citrato^{3,4}.

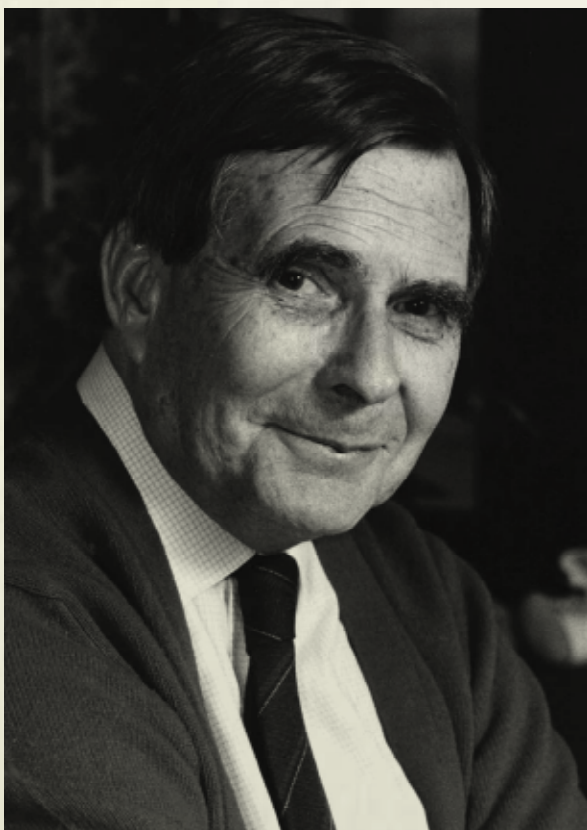


Figura 2.
Daniel Alagille.
Fuente: Roy CC et al. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2006⁷

Datos biográficos. Daniel Alagille (París, 25-enero-1925/París, 8 noviembre de 2005)

Daniel Alagille realizó sus estudios superiores en la Universidad de París, doctorándose en Bioquímica en 1954 (figura 2). Su aspiración era ser cirujano pero, según afirmaba, una “insuficiencia de habilidad manual” le había conducido a orientarse a la pediatría⁶. Inició su carrera académica en el Hospital San Vicente de Paul de la capital francesa (años 1954-64) con el profesor Marcel Lelong (1892-1973), Jefe de Pediatría de dicho hospital y profesor de Pediatría de la Facultad de Medicina de París desde 1946 a 1963, y con el que colaboró estrechamente como ayudante. Alagille confesaba que Marcel Lelong, quien le enseñó la patología pediátrica, fue uno de los dos maestros que le habían influido poderosamente durante su formación como interno (figura 3). El otro, fue Jean Cathala, profesional con gran capacidad de escucha con el niño y su entorno^{6,7}.

Durante sus primeros años se interesó en clínica e investigación, sobre todo, por la hematología y, en concreto, por las enfermedades de la hemostasia. De hecho, fue médico consejero de la Cruz Roja y gestionó varios establecimientos, especialmente, los dedicados a la hemofilia.

Sin embargo, desde principios de los años 60 del siglo pasado su actividad se dirigió de forma concreta a la hepatología pediátrica. En 1964, tuvo la oportunidad de ser Jefe de Servicio en el Hospital Bicêtre, un servicio vetusto, y a menudo considerado por la pediatría parisina como un “servicio de desescombros” (figura 4)⁶.

Para conocer un poco más la labor de Alagille, es conveniente resaltar algunos rasgos históricos del Hospital Bicêtre. Se levantó a partir de edificaciones muy antiguas. La primera fue un castillo construido en el siglo XIII por Jean Pontois, obispo de Winchester y embajador de Inglaterra en Francia. Con el tiempo, el nombre de Winchester pasó a denominarse Bicêtre. En 1632, Luis XIII construyó un hospicio para pobres, locos, prisioneros y sifilíticos. De esta ocupación, con los años, evolucionó a hospital moderno. El área en el que se encuentra este Centro se llama Kremlin-



Figura 3. Servicio del Profesor Lelong, 1963. Fuente: La Lettre de l'Adamap Association des Amis du Musée de l'AP n°16, 20 mars 2010

Bicêtre, toma su nombre de un cafetín que se encontraba en las inmediaciones del antiguo hospicio. En la actualidad, algunos de los edificios que configuran

el hospital reciben el nombre de médicos famosos que han trabajado allí como Pinel, Broca, Bourneville y el propio Alagille, entre otros.



Figura 4. Servicio de Pediatría de Bicêtre, 1965. Fuente: La Lettre de l'Adamap n°16, 20 mars 2010

Desarrollo y justificación del epónimo

Entre 1968 y 1969, Daniel Alagille y su equipo habían estudiado y publicado en revistas francesas varios casos de colestasis de lactantes y niños, sin atresia de vías biliares extrahepáticas que habían sido diagnosticadas en la Unidad de Investigación de Hepatología Infantil del INSERM (Unité de Recherche d'Hépatologie Infantile de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médica, Hôpital Parrot, Bicêtre, France)¹.

Las primeras publicaciones sobre el tema fueron:

- Alagille D, Borde J, Habib EC, Joannides Z, Thomassin N, Kremp L. Ictères cholestatiques familiaux. *Rev Int Hépat* 1968; 8:701-783
- Alagille D, Borde J, Habib EC, Thomassin N. Tentatives chirurgicales au cours des atrésies des voies biliaires intrahépatiques avec voie biliaire extrahepatique perméable. *Arch Franc Pédiat* 1969; 26: 51-71
- Alagille D, Habib EC, Thomassin N. L'atresie des voies biliaires intrahepatiques avec voies biliaires extrahepatiques permeables chez l'enfant. Paris: Editions Medicales Flammarion, 1969, pp.301-318
- Alagille D, Thomassin N. L'atrésie des voies biliaires intrahépatiques avec voies biliaires extrahepatiques perméables chez l'enfant. *Rev Medico-Chirurgicale Maladies du Foie, du Pancreas et de la Rate* 1970; 45:93

La publicación más citada del autor fue la que apareció en *The Journal of Pediatrics* en 1975¹. Tiene 586 citaciones actualmente (Google académico 28-2-2017) y 427 en la WoS (Web of Science 06-03-2017).

La primera publicación moderna en inglés clasificada en Index Medicus sobre el tema fue la de Watson y Miller publicada en *Archives of Disease in Childhood* en 1973⁸.

Alagille escribió al *Archives*. La contestación de Watson fue:

Previamente hay descripciones de la colestasis intrahepática con patología sistémica asociada en:

- Thompson J. On congenital obliterations of the bile ducts. *Edinburgh Med J* 1892; 37:523
- Porter SD, Soper RT, Tidrick RT. Biliary hypoplasia. *Ann Surg* 1968; 167:602-608. Se trata de dos casos de dos casos de hipoplasia biliar, uno con un soplo y alteraciones faciales.

Continúa Watson: Debemos disculpas al profesor Alagille y su equipo por no habernos referido a la publicación previa del Dr Alagille. Aunque lamentablemente su relevante artículo fue publicado primero en una revista no codificada por Index Medicus o *Excerpta Medica* y en el resumen del artículo disponible en inglés no había ninguna referencia a las características extrahepáticas de la enfermedad.

El síndrome es reconocido a Alagille por sus investigaciones previas, a pesar de no haber sido publicado inicialmente en inglés. También, se tuvo en cuenta su desarrollo posterior con numerosas publicaciones sobre manifestaciones clínicas, tratamiento, diagnóstico y revisiones.

El epónimo se encuentra generalmente aceptado y actualmente aparece reflejado en términos MESH, títulos y palabras clave en PubMed, en revistas en todos los idiomas, a excepción de alguna de nacionalidad japonesa.

Actividad clínica y académica. Retos

Daniel Alagille fundó en 1966 un servicio de patología hepática de la infancia en el Hospital Bicêtre de París con la estrecha colaboración del Servicio de Biología de Alain Lemonnier y el Servicio de Cirugía de Saint Vicent-de-Paul. Además, fue fundador y director de la unidad 56 del INSERM hasta 1984, participando en sus investigaciones hasta que se retiró en 1990. Este centro pronto se convirtió en una referencia a nivel nacional e internacional^{6,7}. Alrededor de 1986 se inició un programa de trasplante hepático. Además, ya en los años 90 del siglo XX, participó en muchas campañas sobre el trasplante.

Alagille contó con la colaboración de pediatras franceses, de pediatras canadienses (Fernando Álvarez) así como de otras nacionalidades: Michel Odièvre, Olivier Bernard, Michelle Hadchouel, Dommergues JP, Brunelle F, Landrieu P, Laget P, etc. Además, destacan Monique "Catherine" Bonnet, supervisora general de Pediatría del Hospital de Bicêtre, quien había seguido a Alagille a su hospital. También, a petición de Alagille, Marta Gautier organizó, desde 1967 y hasta su retiro, el laboratorio del INSERM dedicado a la hepatología pediátrica con alta especialización en anatomía patológica. Marta Gautier recibió el nombramiento de oficial de la Legión de Honor el 16 de septiembre de 2014.

A título personal, Alagille también participó en el origen y desarrollo internacional de la hepatología pediátrica como especialidad. William F. Balistreri del Pediatric Liver Care Center, Cincinnati Ohio-USA, testigo del nacimiento de la hepatología pediátrica, cita un acontecimiento en 1977 que supuso uno de los momentos clave de creación de la subespecialidad⁹. Se trata de una reunión internacional patrocinada por el Instituto Nacional de Artritis, Metabolismo y Enfermedades Digestivas (NIAMDD) que fue convocada por Norma Javitt. El objetivo de este encuentro fue consensuar el diagnóstico y la codificación de la patología hepática pediátrica. Esta conferencia reunió a autores como Morio Kasai, Alex Mowat, Daniel Alagille, Birgitta Strandvik y Andrés Sass-Kortsak, entre otros.

Respecto a la actividad académica de Daniel Alagille, es conveniente citar que en 1965 organizó la enseñanza de la pediatría en la Facultad de Medicina Paris-Sur en el seno de la Universidad de Paris-XI, creada pocos años antes. Posteriormente, fue decano de esta facultad (1968), así como profesor de pediatría y genética médica (1971). Entre 1973 y 1974 fue director de cuatro tesis doctorales. Finalmente, a partir de 1996, fue docente emérito en dicho centro^{6,7}.

Publicaciones

En PubMed, constan actualmente un total de 175 publicaciones de Alagille en francés y 73 en inglés, así como dos en español y en revistas españolas.

Sus primeras publicaciones versaron sobre diabetes, glomerulonefritis (1952) y, sobre todo, hemofilia, trastornos de la coagulación y patología neonatal, desde 1953 hasta mediados-finales de los años 60 del siglo pasado. Desde entonces, definitivamente, sus principales investigaciones y publicaciones fueron sobre hepatología pediátrica, enfermedades metabólicas, trasplante hepático, así como numerosas sobre el síndrome de Alagille.

En 1962, colabora con Marcel Lelong en el texto: "Urgencias en pediatría" (Marcel Lelong con la colaboración de D. Alagille, EC. Habib, J. Borde et al. Paris: Doin, 1962). Asimismo, intervino en otras obras generales sobre patología médica (Lequesne M., Alagille D, 1971, 653 págs.) y Hematología (Alagille D, 1972, 278 págs.).

Cabe destacar su texto "Enfermedades del hígado y vías biliares en la infancia" (Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant. Flammarion Médecine, Paris, 1978, 286 págs.), escrito en 1978 junto con su alumno Michel Odièvre, y después estrecho colaborador, así como con otros once miembros de su equipo formado por clínicos e investigadores. Este texto fue traducido a seis idiomas. Se trata del primer tratado sobre enfermedades hepáticas en la infancia, un escrito fruto de su larga experiencia clínica y de sus investigaciones, así como del rico material estudiado procedente de gran parte de Europa y del Norte de África.

Además, gracias a su estancia en California colaboró con C. Roy y A. Silverman en el texto "Pediatric clinical gastroenterology". St. Louis: Mosby-Year Book 1995, 1065 págs.

Actividad en revistas médicas

Daniel Alagille fue el editor-jefe de *Revue Internationale d'Hépatologie* (1954-1971) y de *Archives Francaises de Pédiatrie* (revista de la Sociedad Francesa de Pediatría) durante más de 20 años, de 1964 a 1990. Asimismo, desarrolló comités de lectura de artículos remitidos y reuniones periódicas para publicar los números de la revista ya que buscaba el rigor científico⁶. En su país, se encargó de la promoción de la literatura científica en inglés pero, especialmente, en francés¹⁰.

Además, fue miembro del Comité Editorial del Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition así como de Pediatric Research.

Actividad de Alagille en historia de la medicina

Escribió sobre la historia del trasplante hepático y un artículo en homenaje a Marcel Lelong:

- Alagille D. Jean-François Borel: discoverer of cyclosporin. Arch Pediatr 1994; 1:230-232
- Alagille D. History of pediatric liver transplantation in Europe. Acta Gastroenterol Belg 2004; 67:172-175
- Alagille D. Marcel Lelong, 1892-1973. Arch Fr Pediatr 1973;30:784-785

Actividad humanística-pediatría holística

El profesor Alagille tenía una aproximación holística a los niños, a los que quería con entusiasmo. De hecho, una de sus expresiones favoritas era: “un médico que atiende adultos no necesita querer a sus pacientes, mientras que un pediatra no puede cuidarlos sin quererlos”⁷. Empleaba toda la riqueza de su personalidad, su dinamismo, para no intimidarse por las enfermedades sin cura, todo ello para poder responder a la demanda de los niños enfermos⁶.

La comunicación con pacientes y familiares era muy importante para Alagille, por lo que desarrolló distintos proyectos de acogida: hall, policlínica, acogida telefónica, casa del niño (Maison de l'Enfance), un espacio dedicado a juegos y escolarización mientras estaban en el hospital así como, también, la casa de los padres (Maison des Parents) en 1986. Ésta, fue de las primeras en Europa y decisiva durante ingresos de larga estancia o tras un trasplante hepático. Los primeros antecedentes de este tipo de iniciativas se remontan a 1954, a una reunión organizada por la OMS en Estocolmo en

la que participaron una treintena de pediatras y psiquiatras infantiles con la finalidad de revisar los problemas del niño hospitalizado. Se trataba, entonces, de mejorar la vida del niño durante el ingreso así como de paliar la separación prolongada del niño de sus padres. El objetivo era prevenir lo que el psicoanalista austriaco René Spitz denominó en 1945 como “hospitalismo” y que ya J. Parrot había descrito como “nostalgia nosocomial” en 1875. Durante la mencionada reunión en Estocolmo, se adoptaron unas conclusiones y unas recomendaciones que fueron las líneas de trabajo que posteriormente utilizaría Alagille en Bicêtre¹¹. La estructura de la casa del niño la tomó Alagille del Instituto Karolinska de Estocolmo en 1976.

En este sentido citaremos el singular libro L'enfant messenger (París, 1992) y un artículo:

- Alagille D, Choulot JJ, Odièvre M. Length of hospitalization and quality of care in a Department of Pediatrics. An approach to the parents' point of view. Arch Fr Pediatr 1981; 38:155-158

Actualmente, la disminución de las estancias medias y la creación de los “hospitales de día”, ha hecho que muchos de los problemas de hospitalismo descritos previamente se obvien o desaparezcan. Sin embargo, la otra cara de la moneda es que la tecnificación moderna puede hacer que no se establezca una buena relación de confianza de la familia y el niño con el equipo sanitario si no se promueven figuras de enlace. También en este sentido, Alagille se inquietaba por la posibilidad de aislamiento que podía producir la subespecialización en algunos pediatras. Por ello, era defensor del equilibrio del equipo de pediatría. Quiso mantener un fuerte servicio de pediatría general y organizó un servicio del adolescente. Todo esto, mediante la instauración de seminarios donde las temáticas eran debatidas regularmente¹⁰.

Daniel Alagille, como ya se ha indicado, escribió “El niño mensajero” (L'enfant

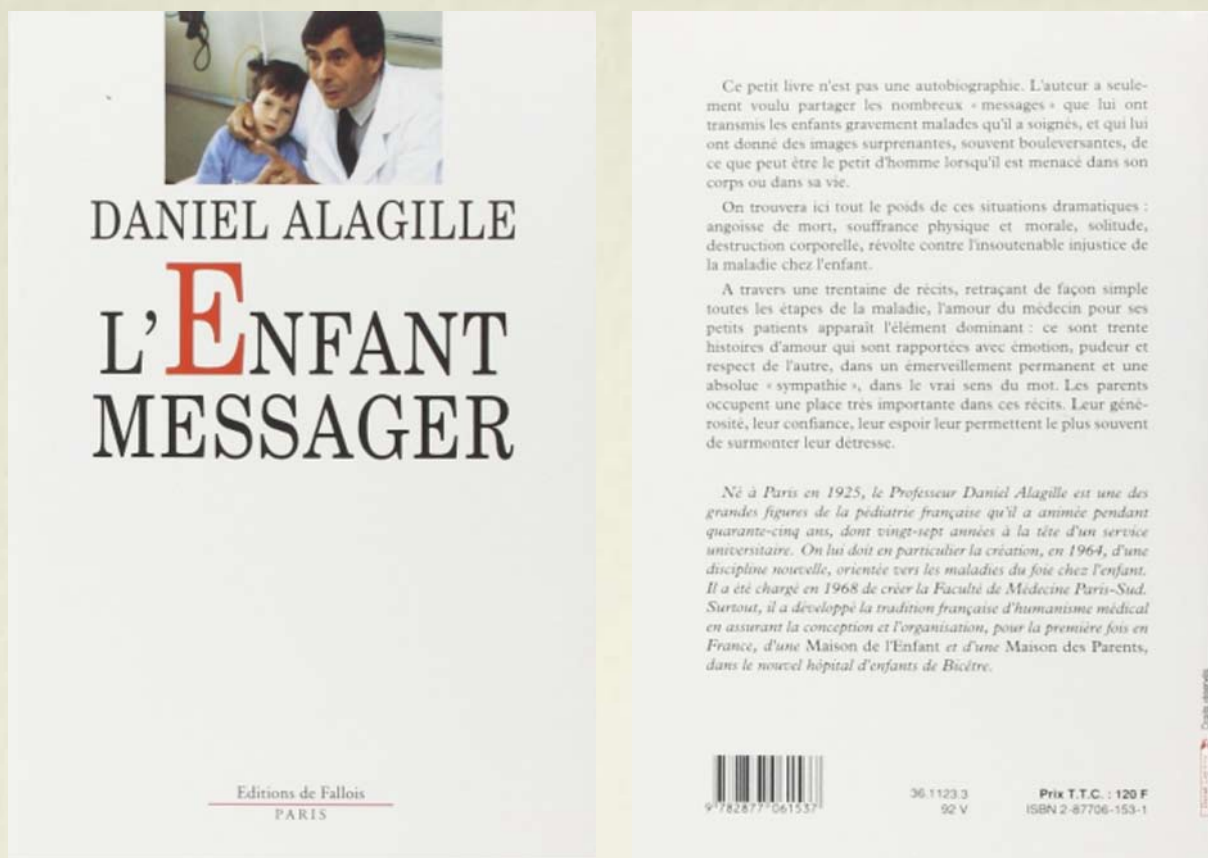


Figura 5. Portada del libro Daniel Alagille. L'enfant messenger. Paris: Éditions de Fallois, 1992

messenger. Paris: Éditions de Fallois, 1992) (fi gura 5), una magnífica obra que fue un resultado de sus vivencias con los pacientes pediátricos. Escrito con modestia, pero por un gran patrón de su Servicio, al que le dio toda su energía sin reservas. Se trata de 30 relatos que se centran en la relación niño-padres-médicos-equipo auxiliar, historias de “vida, de sufrimiento, angustias, soledad pero, también, del enorme poder del amor”.

Anécdotas

Dicen de él que tenía un gran sentido del humor, y una pasión sin límites por sus pacientes y por el trabajo. Como ejemplo, véase la foto de “los gatos” (figura 6).

Alagille en Mallorca

El actual presidente del Colegio de Médicos Balear, Dr. Maciá Tomàs, ha escrito: “El profesor Daniel Alagille amaba el Vall de

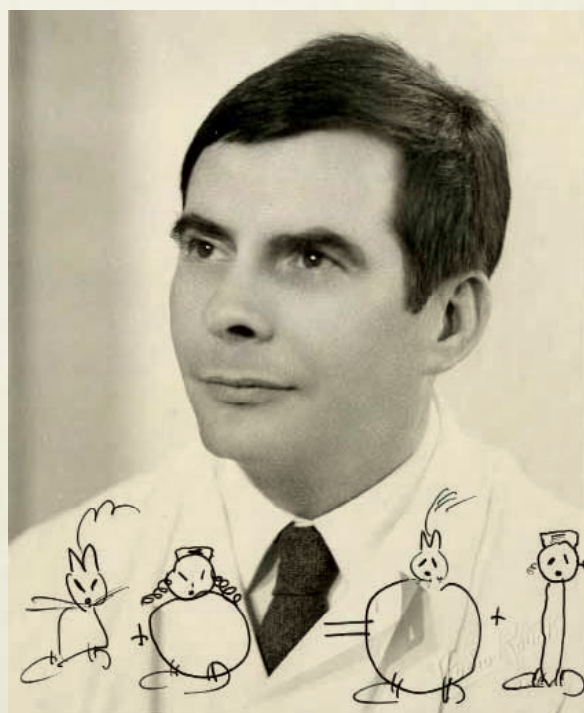


Figura 6. El profesor Daniel Alagille era un “excelente dibujante de gatos para niños”. La Lettre de l'Adamap n°16 - 20 mars 2010

Sóller, de Mallorca. Allí residía largas temporadas con su esposa María Dominique en una casa del Carrer de Sant Pere. Por voluntad propia, sus cenizas reposan para siempre en el cementerio de la villa menorquina de Los Naranjos¹² (figura 7).

Datos finales de la biografía

Alagille tuvo tres proyectos principales¹³:

- Desarrollar una disciplina pediátrica inédita, la hepatología.
- Montar de nuevo un hospital, con varios equipos especializados.
- Hacer todo eso en Bicêtre, un hospital periférico, rompiendo un cierto prejuicio parisino centripeto.

A finales de los años 80 del siglo XX, Alagille vio cumplido su sueño de un hospital moderno, aunque no fueron pocos los esfuerzos realizados junto a arquitectos y gestores, la administración para su desarrollo y la propia apertura del hospital.

A nivel personal, apenas se cita a su esposa, Marie-Do (Marie Dominique) con la que compartió consejos para la organiza-

ción del servicio y de la unidad de investigación, así como a sus hijos⁶. En los textos a los que hemos accedido, no se citan hobbies ni casi nada de su vida personal, salvo sus estancias en Mallorca.

Alagille tuvo una vida de pediatra de una riqueza, de una alegría y de una suerte excepcional con la impresión de no haber “trabajado en vano” (“ouvré pour rien”)⁶. La riqueza de su personalidad, su dinamismo, así como su valentía a la hora de no intimidarse por las enfermedades sin cura, le ayudaron a responder a la demanda de los niños enfermos.

Resulta adecuado, llegados a este punto, recordar la frase de William F. Ballistreri en su historia de la hepatología pediátrica: “... tratar a niños con una enfermedad grave, y observar su gran capacidad de resiliencia... ver a un niño crecer y prosperar tras sobrevivir a una enfermedad devastadora, me llevó a la decisión de convertirme en pediatra”⁹.

Méritos y reconocimientos

En 1967, Daniel Alagille fue condecorado con la Orden Nacional del Mérito y nombrado Caballero, en grado de Oficial, de



Figura 7. Fotografía realizada en el Puig Major de Mallorca. De izquierda a derecha: Jean Dausset (Premio Nobel de Medicina en 1980 por su descubrimiento del sistema HLA), Rosa Mayoral (esposa de Dausset), Miguel Bosch (capitán de fragata y Jefe de la Estación Naval de Sóller) y el doctor Daniel Alagille. Fue tomada por Josep Tomàs Montserrat en el verano de 1994 y cedida amablemente por él¹².

la Legión de Honor el 16 de noviembre de 1988 (máxima distinción civil en Francia). Asimismo, en 1994 fue la tercera persona en ser galardonada con el premio Andrew Sass Kortsak creado por la Fundación Canadiense del Hígado.

Un año después de su fallecimiento en 2005 se confeccionó un número especial en la revista *Archives de Pediatrie*, (*Archivos Franceses de Pediatría*, Vol 13, Hors-serie, nº 1), en el que se incluyeron artículos escritos por sus colaboradores de Francia, así como de otros países. De hecho, esta fue la revista que contribuyó a expandir su legado y no hay que olvidar que hacía una apuesta decidida al publicar en francés. Además, en honor a su labor, uno de los edificios del Hospital Bicêtre tiene su nombre.

Relación con la pediatría española

La primera publicación que hemos localizado sobre síndrome de Alagille en España se titula "Hipoplasia ductal sindrómica"¹⁴. En el texto firmado por E. Jaso Roldán en 1982, localizamos las primeras imágenes de niños afectados de este síndrome en España¹⁴ (figura 8).

En una búsqueda realizada en IME (14 artículos hasta 2008), aparece la primera publicación sobre el síndrome de Alagille en una revista de dermatología. Sus autores pertenecen al Hospital Clínico de Barcelona: Ferrando J, Bassas S, Rodes J, Mascaro JM. Displasia arteriohepática (síndrome de Alagille) con manifestaciones cutáneas. *Actas Dermosifiliogr* 1983; 74:87-92.

El primer artículo en una revista pediátrica está firmado por miembros del Hospital General y Clínico de Tenerife: Munguira Aguado P, Gonzalez Diaz JP, González Azpeitia G, Perera Carrillo C, González Arguelles H, Domenech Martinez E. Síndrome de Watson-Alagille: aportación de un nuevo caso. Revisión bibliográfica. *Rev Esp Pediatr* 1989; 45:75-77.

En una revista pediátrica española, Alagille publicó un artículo con Lelong: Lelong M, Alison F, Alagille D, Dormont J. Neonatal jaundice as a sign of Minkowski-Chauffard disease. *Rev Esp Pediatr* 1958; 14:313-337.

Además, hemos localizado dos publicaciones firmadas por pediatras españoles (Hospital Clínico de Valencia) junto a miembros del equipo de Daniel Alagille:

- - Codoñer Franch PC, Scotto J, Hadchouel M, Bernard O, Alagille D. Course of chronic hepatitis related to B virus in children. Study of serum viral DNA. *Gastroenterol Clin Biol* 1985; 9:516-521
- - Codoñer P, Brines J, Bernard O, Hadchouel M, Alagille D, Scotto J. ADN sérico del virus B de la hepatitis en niños con infección crónica. *An Esp Pediatr* 1986; 24:98-104

Asociaciones de pacientes con síndrome de Alagille

Su fin es difundir el ALGS, "movilizar recursos, facilitar conexiones, buscar mejoras en el diagnóstico y en los tratamientos, y enriquecer las vidas de los afectados por ALGS y sus familias".

Se ha encontrado una página de Facebook-España:

<https://www.facebook.com/Afectados-por-Sindrome-de-Alagille-151208691562303/>

En EE.UU.: Alagille Syndrome Alliance (ALGSA). Desde 1996 en Tualatin-Oregon USA. Dirección URL: <https://www.alagille.org/>



Figura 8. Dos hermanas con síndrome de Alagille en la primera publicación pediátrica española sobre el tema¹⁴

Epílogo

El profesor Fernando Álvarez, discípulo del profesor Alagille, afirma que le enseñó con los hechos, con su habilidad y su técnica, con su amabilidad y con su búsqueda de la excelencia. Alagille era un defensor de la medicina de calidad que transmitía a la vez rigor y pasión. Con su magisterio marcó profundamente a sus alumnos y a sucesivas generaciones de médicos y enfermeras, algunos de los cuales acudían desde todo el mundo a su hospital a aprender el oficio más bello del mundo (“plus beau métier du monde”), tal como el mismo definía a la Medicina⁷.

Este docente era una persona muy positiva, que creía que el optimismo también se podía desarrollar y transmitir por el ejercicio de la pediatría¹³. Cuando se lee sobre el profesor Alagille se despierta un sentimiento entrañable, así como admiración por su enorme dedicación a su trabajo.

Bibliografía

1. Alagille D, Odièvre 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; 86:63-71
2. POSSUM: Pictures Of Standard Syndromes and Undiagnosed Malformations. Adelaida: Murdoch Childrens Research Institute, 2016 [Citado 23 Feb 2017]. Disponible en: <http://www.possumcore.com>
3. Erlichman J, Loomes KM. Causes of cholestasis in neonates and young infants. En: UpToDate. Post TW, ed. Waltham: UpToDate 2016 [Citado: 27 Feb 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
4. Ciocca M, Álvarez F. Síndrome de Alagille. Actualización. *Arch Argent Pediatr* 2012; 110:509-515
5. Krantz ID, Piccoli DA, Spinner NB. Alagille syndrome. *J Med Genet* 1997; 34:152-157
6. Odièvre M. In memoriam – Daniel Alagille. *Arch Pediatr* 2006; 13:204-205
7. Roy CC, Alvarez F, Grand RJ. Obituary for Daniel Alagille. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42:127-128
8. Watson GH, Miller V. Arterio-hepatic dysplasia. Familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver diseases. *Arch Dis Child* 1973; 48:459-466
9. Balistreri WF. Growth and development of a new subspecialty: pediatric hepatology. *Hepatology* 2013; 58:458-476
10. Sommelet D. A Daniel Alagille, au nom de la Société Française de Pédiatrie. *Arch Pediatr* 2006; 13:33-34
11. Dommergues JP, Tardieu M. L'hôpital et l'enfant, l'hôpital autrement... le fil rouge de l'action d'un passionné, Daniel Alagille. *Arch Pediatr* 2006; 13 Spec N° 1:3-6
12. In memoriam: Daniel Alagille (1925-2005). *Med Balear* 2006 21:7-8. [Citado: 25 Feb 2017]. Disponible en: http://www.medicinabalea.org/numeros%20anteriores/revistas/VOL21/vol21_n2/va21_2.1.pdf
13. Landrieu P. Daniel Alagille, l'hépatologie et la neurologie pédiatriques. *Arch Pediatr* 2006; 13 Spec N° 1:11-14
14. Jaso Roldán E, Gracia Bouthelier R, Jaso Cortés E. Hipoplasia ductal sindrómica. En: *Síndromes pediátricos dismorfogénicos*. Madrid: Norma 1982, pp.319-320

