

# Zespół Alagille'a

## Alagille Syndrome

Dorota Gliwicz, Irena Jankowska, Joanna Pawłowska

Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii, Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa, Polska

**Summary:** Alagille syndrome is a multiorgan disease inherited in an autosomal dominant pattern with a diverse expression of symptoms. It is one of the most common inherited liver disorders. Alagille syndrome results from mutation in the gene Jagged1 (JAG1) on chromosome 20 that encodes a ligand for Notch receptors, known to have a crucial role in the cell fate determination in early development. There are five major features of the disease: chronic cholestasis, characteristic facial features, cardiovascular abnormalities, ophthalmologic anomalies and skeleton defects. These are often accompanied by other minor symptoms, such as renal and intracranial vascular problems. Careful assessment of a cholestatic infant should be made to avoid misdiagnosis and unnecessary hepatoportoenterostomy procedure. The treatment of the liver disease is based on administration of ursodeoxycholic acid, fat soluble vitamins, rifampicine. Some patients require liver transplantation due to several complications such as synthetic liver failure, intractable pruritus or malnutrition. No certain predictive factors, clinical or genetic, have been found.

**Słowa kluczowe:** zespół Alagille'a • cholestaza • diagnostyka • leczenie

**Key words:** Alagille syndrome • cholestasis • diagnosis • treatment

**Adres do korespondencji:** Dorota Gliwicz, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii, Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka, Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa, Polska, e-mail: dgliwicz@wp.pl

### Wstęp

Zespół Alagille'a (AGS) jest wielonarządową chorobą dziedziczącą się w sposób autosomalny dominujący, ze zmienną ekspresją objawów. Choroba charakteryzuje się współwystępowaniem cholestazy oraz specyficznych rysów twarzy, wad układu sercowo-naczyniowego, kręgosłupa i oczu, a także patologii nerek. Po raz pierwszy została opisana w latach sześćdziesiątych przez francuskiego lekarza Daniela Alagille'a. Częstość występowania szacuje się na 1:70 000 żywych urodzeń, ale wobec coraz większej wykrywalności choroby u skąpoobjawowych pacjentów (np. u członków rodziny chorego), wydaje się, że podana częstość jest niedoszacowana [1]. Mimo rzadkiego występowania jest jedną z najczęstszych dziedzicznych chorób wątroby.

### Szlak sygnałowy Notch

U podłoża choroby leży mutacja genu Jagged1 (JAG1), zlokalizowanego na chromosomie 20 (20p12), kodującego białko – ligand dla receptorów Notch. Szlak sygnałowy JAG/Notch jest dobrze utrwalonym ewolucyjnie systemem sygnalizacji, niezbędnym dla prawidłowego różnicowania się komórek na wczesnym etapie rozwoju organizmu [2,3]. Stwierdzenie ekspresji genu JAG1 w licznych tkankach i narządach ludzkich, m.in. w układzie szkieletowo-mięśniowym, przewodzie

pokarmowym, płucach, nerkach, trzustce, w kształtującym się oku, uchu, gardle i ośrodkowym układzie nerwowym, a przede wszystkim w rozwijającym się układzie sercowo-naczyniowym (w tym również w naczyniach wątroby), tłumaczy wielonarządowy charakter objawów oraz sugeruje znaczną rolę upośledzonej angiogenezy w etiopatogenezie choroby [3].

Mutację genu JAG1 można obecnie wykryć u 94% pacjentów z potwierdzonym klinicznie rozpoznaniem zespołu Alagille'a [4]. U ok. 60% pacjentów zidentyfikowana mutacja jest mutacją „*de novo*”. Większość wykrywanych mutacji prowadzi do powstania przedwczesnego kodonu stop i produkcji skróconego białka [5]. Problem z wykryciem mutacji u części pacjentów nie jest do końca wyjaśniony. Przypuszcza się, że część mutacji zlokalizowana jest w regionach niekodujących lub nawet w innym genie, np. w genie Notch [2,6]. Występowanie zjawiska mozaikowości mutacji w AGS może także utrudniać jej identyfikację [5]. Mimo zidentyfikowania szeregu typów mutacji genu JAG1 (frameshift, nonsense, splice site, missense), dotychczas nie stwierdzono zależności między rodzajem mutacji a przebiegiem klinicznym choroby [2,5,7]. Manifestacja choroby jest zróżnicowana nawet u członków tej samej rodziny, będących nosicielami identycznej mutacji. Nie ustają jednak badania nad doskonaleniem technik genetycznych, tak, aby zwiększyć wykrywalność

mutacji oraz poznać mechanizm genetyczny odpowiedzialny za przyczynę tak znacznej różnorodności przebiegu klinicznego choroby [4]. Wśród ewentualnych modyfikatorów genetycznych wymienia się m.in. obecność dodatkowych mutacji w genach kodujących receptory Notch [3].

## Manifestacja kliniczna choroby, definicja zespołu

Na zespół Alagille'a składa się 5 głównych cech:

1. **przewlekła cholestaza**, spowodowana skąpością wewnątrz-wątrobowych dróg żółciowych, z charakterystycznym dla AGS świadem skóry i żółtakami. Szczegółowe informacje zawarte zostały w dalszej części artykułu;
2. **nieprawidłowości sercowo-naczyniowe** – najczęściej obwodowe zwężenie pnia płucnego, czasem współistniejące ze zwężeniem zastawkowym tętnicy płucnej, tetralogia Fallota oraz inne wady serca. U pacjenta z podejrzeniem AGS zawsze należy wykonać echokardiografię serca i badanie radiologiczne klatki piersiowej. Jeśli wady nie stwierdza się, a słyszalny jest szmer nad sercem, konieczna jest dalsza diagnostyka kardiologiczna – scyntygrafia płuc, ewentualnie cewnikowanie serca. Większość autorów opowiada się za tym, że obwodowe zwężenie pnia płucnego i podwyższone ciśnienie w prawej komorze nie jest przeciwwskazaniem do przeszczepienia wątroby;
3. **wady kręgosłupa** – zwykle kręgi motyle, rzadziej niespojenie łuków kręgowych. Powtarzającą się wadą kostną poza kręgosłupem, jest skrócenie bądź brak dystalnych paliczków;
4. **nieprawidłowości oftalmologiczne** – najczęściej embriotoxon posterior, czyli wada tylnego kąta przesączania, widoczna w badaniu przedniego odcinka gałki ocznej przy użyciu lampy szczelinowej. Należy jednak pamiętać, że embriotoxon posterior wystąpić może u ok. 15% ludzi zdrowych. U części pacjentów występuje nieprawidłowa pigmentacja siatkówki oraz druzgi tarczy nerwu wzrokowego (które mogą wiązać się z ograniczeniem pola widzenia);
5. **charakterystyczne rysy twarzy** – wypukłe szerokie czoło, głęboko osadzone i szeroko rozstawione oczy, szeroka nasada nosa, mała szpiczasta broda (Rycina 1).

Do rozpoznania zespołu Alagille'a niezbędne jest stwierdzenie obecności trzech z pięciu wymienionych cech, lub dwóch – u pacjentów z rodzin obciążonych tą chorobą. Proponuje się jednak, by nazwę zespołu zarezerwować jedynie dla pacjentów z manifestacją wątrobową, natomiast szerszy termin – choroba JAG1 – stosować u nosicieli mutacji z inną, często łżejszą ekspresją objawów [1].

Pozostałe, rzadziej wymieniane cechy, o których należy jednak pamiętać mając pod opieką pacjenta z zespołem Alagille'a, to m.in.:

- **anomalia nerkowe**. Do najczęściej spotykanych należy kwasica kanalikowa, nerka hypoplastyczna, rzadziej występuje torbielowatość, mezangiolipidoza, kamica i in.;
- **wewnątrzczaszkowe epizody krwotoczne i niedokrwienne**, będące ważną przyczyną śmiertelności w AGS, związane prawdopodobnie ze wspomnianymi zaburzeniami angiogenezy. U części pacjentów z epizodami krwawień i udarów stwierdza się (w badaniu rezonansu magnetycznego z angiografią lub podczas autopsji) wady naczyniowe pod postacią m.in. zwężenia tętnic szyjnych wewnętrznych czy tętniaków naczyń krążenia mózgowego. Podobne wady stwierdzić można także u pacjentów bezobjawowych,

badanych przesiewowo. Istnieje jednak duży odsetek pacjentów z niewyjaśnioną przyczyną wewnątrzczaszkowych epizodów krwotocznych i niedokrwienych o różnej lokalizacji [2,8]. Warty wspomnienia wydaje się fakt, że mutacje genu kodującego receptor Notch3 wywołują patologię rozpoznawaną u osób dorosłych, zwaną CADASIL – cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy;

- oraz inne **pozasercowe anomalie naczyniowe**, np. zwężenia tętnic nerkowych, aorty;
- **niskorosłość**, wynikająca częściowo z niedożywienia, typowego dla każdej cholestazy, niezależnie od etiologii. Jednak fakt, że u pacjentów z AGS niskorosłość jest bardziej wyrażona, oraz że nie wszyscy pacjenci po transplantacji wątroby wyrównują ten niedobór, sugeruje istnienie dodatkowej, pozacholestatycznej przyczyny niskorosłości. Za prawdopodobną przyczynę należy uznać genetyczną predyspozycję pacjentów z AGS oraz niewydolność zewnątrzwydzielniczą trzustki [9].
- **niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki**, wymieniana w części opracowań jako patologia mogąca występować częściej u pacjentów z AGS niż w ogólnej populacji [2,10]. Występowanie patologii trzustki jest wysoce prawdopodobne z powodu potwierdzonej ekspresji genów układu sygnałowego JAG1/Notch1 w tym narządzie [10]. W badaniu stężenia elastazy I w stolcu, przeprowadzonym przez Wen i wsp. w 2005 roku na małej grupie pacjentów z AGS, patologii jednak nie potwierdzono [11]. Z uwagi na możliwość substytucji enzymów trzustkowych, jest to ważne zagadnienie, wymagające dalszych badań. Należałoby ustalić, czy pacjenci z AGS powinni być rutynowo badani pod kątem niewydolności trzustki;
- **zaburzenia lipidowe**. Dotychczasowe wyniki sugerują, że obserwowana w AGS hipercholesterolemia związana jest z wysokim stężeniem lipoproteiny X, która chroni LDL przed oksydacją, dzięki czemu ryzyko wystąpienia miażdżycy nie jest większe niż w ogólnej populacji [12]. Badanie IMT przeprowadzone na grupie pacjentów z cholestazą wewnątrzwątrobową (AGS i PFIC – progressive familial intrahepatic cholestasis) przez Nagasaki i wsp. także nie potwierdza zwiększonego ryzyka arteriosklerozy u pacjentów z AGS [13]. Dowiedzono też, że aktywność LCAT (Acylotransferaza Lecytyna-Cholesterol) zależy od nasilenia cholestazy, stąd u pacjentów z obniżającym się stężeniem bilirubiny i aktywnością gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP), stężenie cholesterolu wyrównuje się [14,15].
- **wysoki piskliwy głos** oraz
- **przewlekłe zapalenie ucha środkowego**, związane prawdopodobnie z wysoką ekspresją genu JAG1 w strukturach płodu dających początek takim narządom jak krtań czy ucho środkowe [3,7].

## Cholestaza

Cholestaza jest najbardziej stałą cechą pacjentów z AGS. Często występuje jako pierwszy objaw choroby w wieku niemowlęcym, kiedy brak jest jeszcze innych charakterystycznych cech zespołu. Cholestazie towarzyszy zwykle nasilony świąd skóry, związany z podwyższonym stężeniem kwasów żółciowych w surowicy. Badaniem przedmiotowym stwierdzić można powiększenie wątroby, zażółcenie powłok skóry, ślady po zadrapaniach, oraz kępki żółte, będące wyrazem wspomnianych, typowych dla choroby, zaburzeń gospodarki lipidowej (Rycina 2). W badaniach laboratoryjnych, poza podwyższonym stężeniem bilirubiny i aktywności GGTP,





**Rycina 1.** Charakterystyczne rysy twarzy u matki i dziecka z zespołem Alagille'a.

u większości pacjentów stwierdza się podwyższone stężenie cholesterolu i niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, a w późniejszym okresie choroby, wraz z pogarszającą się funkcją syntetyczną wątroby – zaburzenia krzepnięcia i hypoalbuminemię.

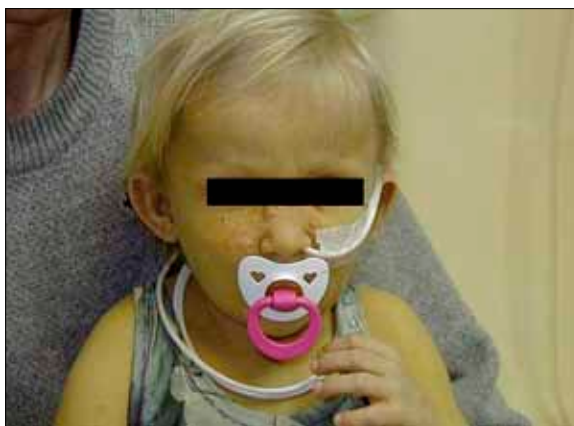
Badanie histopatologiczne bioptatu wątroby u większości pacjentów wykazuje skąpość dróg żółciowych (stosunek liczby międzyzrakowych dróg żółciowych do liczby przeszerzeni wrotnych  $<0,5$ ) [7]. Zaznaczyć należy jednak, że im młodszy wiek pacjenta, tym mniejsza szansa na znalezienie typowego obrazu histopatologicznego. U dzieci przed szóstym miesiącem życia często stwierdza się obecność mało charakterystycznych zmian, takich jak zastój żółci w hepatocytach, zapalenie olbrzymiokomórkowe, włóknienie, a nawet proliferacja przewodów żółciowych [2,7].

Podkreślić należy, że u pacjentów z cholestazą i obecnością innych charakterystycznych cech zespołu biopsja wątroby nie jest konieczna.

Mało charakterystyczny obraz choroby u najmłodszych pacjentów – żółtaczka, odbarwione stolce, podwyższona aktywność GGTP, niespecyficzny obraz histopatologiczny bioptatu wątroby, a dodatkowo, często obserwowany zaburzony pasaż żółci do jelit w scyntygrafii wątroby, znacznie utrudniają postawienie rozpoznania u niemowląt z AGS. Część zakwalifikowana zostaje więc do laparotomii zwiadowczej ze śródoperacyjną cholangiografią w celu wykluczenia atrezji zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. W razie niewidocznienia spływu żółci w cholangiogramie – co może mieć miejsce w zespole Alagille'a – wykonana zostaje hepatoportoenterostomia metodą Kasai. Dlatego, by uniknąć niepotrzebnej operacji, mogącej pogorszyć rokowanie pacjenta z AGS, niezbędna jest kompleksowa diagnostyka niemowlęcia z cholestazą, polegająca na dokładnym zebrałym wywiadzie rodzinnym, badaniu okulistycznym przedniego odcinka i dna oka, echokardiografii serca, badaniu radiologicznym kręgosłupa, a czasem również konsultacji genetycznej.

### Leczenie

Leczenie zachowawcze w AGS opiera się na suplementacji witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, podawaniu kwasu ursodezoksycholowego, a w razie nasilonego świądu – rifampiny (stosowane do niedawna fenobarbital, cholestyramina



**Rycina 2.** Dziecko z zespołem Alagille'a – widoczna nasiloną cholestazą i kępką żółtą.

i preparaty antyhistaminowe nie przyniosły znaczącego efektu). Istotną jest profilaktyka i leczenie niedożywienia, wodobrzusza, zaburzeń krzepnięcia, wstępujących zapaleń dróg żółciowych i krwawień z żyłaków przełyku. W części przypadków nieuniknione okazuje się przeszczepienie wątroby (LTx). Jedno z głównych wskazań do LTx stanowi nieustępujący z wiekiem i oporny na leczenie świąd skóry, przyczyniający się do znacznego obniżenia jakości życia pacjenta – bezsenności, zaburzeń koncentracji, słabych wyników w szkole. Jednak w ostatnich latach pojawiają się doniesienia o skutecznym zastosowaniu u pacjentów z uporczywym świądem, ale bez marskości wątroby, zabiegu częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci (PEBD – ang. partial external biliary diversion), dotychczas stosowanego w postępującej rodzinnej cholestazie wewnątrzwątrobowej (PFIC) [16,17].

Postępowanie lecznicze w AGS jest przedmiotem wielu dyskusji. Optymalizacja leczenia choroby wątroby, a więc decyzja o kontynuacji leczenia zachowawczego bądź skierowaniu dziecka na leczenie operacyjne, jest trudna z powodu bardzo zmiennego naturalnego przebiegu choroby. Uważa się, że czynnikami pogarszającymi rokowanie u dzieci z zespołem Alagille'a są: ujawnienie się choroby wątroby w pierwszych miesiącach życia oraz wykonana w okresie niemowlęcym operacja Kasai. Jednak zdarza się, że pacjent z utrzymującą się w pierwszym roku życia nasiloną cholestazą, wstępnie już kwalifikowanego do transplantacji, z wiekiem funkcja wątroby ulega poprawie [1].

Do niedawna kwalifikacja dziecka z AGS do transplantacji wątroby była tematem kontrowersyjnym, pierwsze doniesienia sugerowały bowiem wzrost śmiertelności dzieci po LTx [7]. Współczesne badania wykazują jednak zdecydowaną poprawę rokowania po LTx u dzieci z nasiloną chorobą wątroby, choć podkreślają konieczność dokładnej oceny czynności nerek i układu sercowo-naczyniowego, oraz leczenia zabiegowego ciężkich wad naczyniowych przed kwalifikacją [1,18]. Czas przeżycia pacjentów i narządów po transplantacji jest podobny do wyników uzyskiwanych w innych grupach biorców, jednak wpływ wieloletniego podawania leków immunosupresyjnych na pozawątrobowe aspekty choroby nie jest do końca jeszcze poznany [1]. Dyskusyjne jest także przeszczepienie wątroby od dawcy rodzinnego, istnieje bowiem obawa przed pobraniem narządu ze skąpością dróg żółciowych. Wydaje się jednak, że wyniki rodzinnej transplantacji powinny być porównywalne z wynikami przeszczepienia

narządu ze zwłok, jeśli zachowana zostanie ostrożność przy doborze dawców. Konieczne jest więc wykluczenie obecności cech klinicznych AGS i mutacji w genie JAG1 u potencjalnych, spokrewnionych dawców [1].

## Rokowanie

Z uwagi na niezwykle zmienną ekspresję objawów u pacjentów z AGS, rokowanie jest bardzo trudne do ustalenia. Pierwsze doniesienia na temat zespołu sugerowały łagodny przebieg kliniczny choroby. Jednak późniejsze opracowania wykazały, że choroba ta może mieć ciężki przebieg

i charakteryzuje się dość wysoką śmiertelnością. I tak np. w amerykańskiej pracy Emerick i wsp. z 1999 r., 19 z 92 pacjentów wymagało LTx, a 16 z 92 zmarło, w tym 15% z przyczyn sercowych, 25% z powodu wylewów do OUN, a 25% w przebiegu choroby wątroby bądź powikłań transplantacyjnych [2]. O przebiegu klinicznym choroby i rokowaniu decyduje obecność i nasilenie choroby wątroby i układu sercowo-naczyniowego. U starszych pacjentów częściej ujawniają się choroby nerek i pozasercowe malformacje naczyniowe, częściej też dochodzi do epizodów wylewów wewnątrzczaszkowych. Dotychczas nie udało się ustalić żadnych pewnych czynników prognostycznych – ani genetycznych ani klinicznych.

## Piśmiennictwo:

1. Kamath BM, Schwarz KB, Hadzic N: Alagille syndrome and liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010; 50(1): 11–15
2. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E i wsp.: Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology*, 1999; 29: 822–29
3. Crosnier C, Attie-Bitach T, Encha-Razavi F i wsp.: JAGGED1 gene expression during human embryogenesis elucidates the wide phenotypic spectrum of Alagille syndrome. *Hepatology*, 2000; 32: 574–81
4. Warthen DM, Moore EC, Kamath BM i wsp.: Jagged1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome: increasing the mutation detection rate. *Hum Mutat*, 2006; 27(5): 436–43
5. Jurkiewicz D, Popowska E, Krajewska-Walasek M: Udział genu JAG1 w patogenezie zespołu Alagille'a u polskich pacjentów. *Standardy Med*, 2006; 3(5): 489–96
6. McDaniel R, Warthen DM, Sanchez-Lara PA i wsp.: NOTCH2 Mutations Cause Alagille Syndrome, a Heterogeneous Disorder of the Notch Signaling Pathway. *Am J Hum Genet*, 2006; 79(1): 169–73
7. Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Heyman MB i wsp.: Variable morbidity in Alagille syndrome: a review of 43 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1999; 29: 431–37
8. Emerick KM, Krantz ID, Kamath BM i wsp.: Intracranial vascular abnormalities in patients with Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005; 41(1): 99–107
9. Rovner AJ, Schall JI, Jawad AF i wsp.: Rethinking growth failure in Alagille syndrome: the role of dietary intake and steatorrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2002; 35(4): 495–502
10. Golson ML, Loomes KM, Oakey R, Kaestner KH: Ductal malformation and pancreatitis in mice caused by conditional Jag1 deletion. *Gastroenterology*, 2009; 136(5): 1761–71.e1
11. Wen WH, Chen HL, Chang MH i wsp.: Fecal elastase 1, serum amylase and lipase levels in children with cholestasis. *Pancreatology*, 2005; 5(4–5): 432–37
12. Gottrand F, Clavey V, Fruchart JC, Farriaux JP: Lipoprotein pattern and plasma lecithin cholesterol acyl transferase activity in children with Alagille syndrome. *Atherosclerosis*, 1995; 115(2): 233–41
13. Nagasaka H, Yorifuji T, Egawa H i wsp.: Evaluation of risk for atherosclerosis in Alagille syndrome and progressive familial intrahepatic cholestasis: two congenital cholestatic diseases with different lipoprotein metabolisms. *J Pediatr*, 2005; 146(3): 329–35
14. Davit-Spraul A, Pourci ML, Atger V i wsp.: Abnormal lipoprotein pattern in patients with Alagille syndrome depends on Icterus severity. *Gastroenterology*, 1996; 111(4): 1023–32
15. Nagasaka H, Miida T, Hirano K i wsp.: Fluctuation of lipoprotein metabolism linked with bile acid-activated liver nuclear receptors in Alagille syndrome. *Atherosclerosis*, 2008; 198(2): 434–40
16. Emerick KM, Whittington PF: Partial external biliary diversion for intractable pruritus and xanthomas in Alagille syndrome. *Hepatology*, 2002; 35(6): 1501–6
17. Mattei P, von Allmen D, Piccoli D, Rand E: Relief of intractable pruritus in Alagille syndrome by partial external biliary diversion. *J Pediatr Surg*, 2006; 41: 104–7
18. Englert C, Grabhorn E, Burdelski M, Ganschow R: Liver transplantation in children with Alagille syndrome: indications and outcome. *Pediatr Transplant*, 2006; 10(2): 154–58

