Zespół Alagille
Kod Orpha: 52 Kod OMIM: 610205

Opis choroby *

Definicja
A rare syndrome variably characterized by chronic cholestasis due to paucity of intrahepatic bile ducts, peripheral pulmonary artery stenosis, vertebrae segmentation anomalies, characteristic facies, posterior embryotoxon/anterior segment abnormalities, pigmentary retinopathy, and dysplastic kidneys.

Dane

Klasyfikacja
Zespół wad wrodzonych

Synonimy
Alagille-Watson syndrome
Zespół skąpości dróg żółciowych
Dysplazja tętnic wątrobowych
Zespół Alagille'a i Watsona
Arteriohepatic dysplasia
Syndromic bile duct paucity
dysplazja tętniczo-wątrobowa
syndromiczna skąpość dróg żółciowych
cholestaza z obwodowym zwężeniem naczyń płucnych

Kod ORPHA
52

Kod OMIM
118450, 610205

Kod ICD10
Q44.7

Kod ICD11
LB20.0Y

---

*Źródło

orphanet

Rozszerzony opis choroby

Nazwa choroby: Zespół Alagille (ang. Alagille syndrome, ALGS)

Synonimy: zespół Alagille-Watson; dysplazja tętniczo-wątrobowa (ang. arteriohepatic dysplasia); syndromiczna skąpość dróg żółciowych (ang. syndromic bile duct paucity); cholestaza z obwodowym zwężeniem naczyń płucnych (ang. cholestasis with peripheral pulmonary stenosis)

OMIM: 118450; 610205

ORPHA kod: 52

ICD-10: Q44.7

Definicja choroby

Zespół Alagille to rzadka choroba wieloukładowa charakteryzująca się występowaniem przewlekłej cholestazy w wyniku skąpości dróg żółciowych, wad układu sercowo-naczyniowego (najczęściej obwodowe zwężenie tętnic płucnych), wad kręgów, nieprawidłowości w zakresie narządu wzroku oraz cech dysmorfii twarzoczaszki.

Etiologia. Podłoże genetyczne. Sposób dziedziczenia

Za 94,3% przypadków zespołu Alagille odpowiadają warianty patogenne w genie JAG1 (typ 1 ALGS), za kolejne 2,5% zmiany w genie NOTCH2 (typ 2 ALGS), natomiast u 3,2% pacjentów podłoże molekularne choroby pozostaje nieustalone [Spinner i wsp, GeneReviews®, 2019].

ALGS dziedziczony jest w sposób autosomalny dominujący (ryzyko przekazania choroby potomstwu: 50%). W 30-50% choroba zostaje odziedziczona od rodzica, w pozostałych przypadkach występuje de novo.

Epidemiologia

Częstość występowania ALGS szacowana jest na 1:30 000 – 1:50 000 żywych urodzeń.

Opis kliniczny

Często pierwszym objawem choroby i wskazaniem do dalszej diagnostyki jest przedłużająca się żółtaczka u noworodka / cholestaza u niemowlęcia. Kliniczną manifestacją cholestazy może być zażółcenie powłok skórnych i twardówek, uporczywy świąd skóry, występowanie żółtaków (xanthoma) oraz niedostateczne przyrosty masy ciała i wzrostu (w wyniku zaburzeń wchłaniania tłuszczów). W badaniach laboratoryjnych stwierdza się podwyższone stężenie bilirubiny sprzężonej, kwasów żółciowych i triglicerydów oraz zwiększoną aktywność gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP), aminotransferaz i fosfatazy alkalicznej. W badaniu histopatologicznym bioptatu wątroby stwierdza się skąpość dróg żółciowych i zastój żółci.

Na ALGS wskazywać może także występowanie wad układu sercowo-naczyniowego (obwodowe zwężenie tętnic płucnych, atrezja / zwężenie zastawki płucnej, ubytki przegrody międzyprzedsionkowej / międzykomorowej, tetralogia Fallota), wad kręgów (kręgi motyle, półkręgi), nieprawidłowości w zakresie narządu wzroku (posterior embryotoxon) i układu moczowego (małe, dysplastyczne nerki, torbiele nerek), a także cech dysmorfii twarzoczaszki (wysokie czoło, wydatne guzy czołowe, głęboko osadzone oczy, hiperteloryzm, szpary powiekowe skierowane skośnie do góry, szpiczasta broda, trójkątna twarz).

Diagnostyka

Kryteria kliniczne:

- skąpość dróg żółciowych w bioptacie wątroby oraz spełnione minimum 3 z poniższych kryteriów:
- cholestaza,

- wada serca (zwężenie obwodowe tętnic płucnych),
- wady kręgów (kręgi motyle),
- posterior embryotoxon,
- dysmorfia twarzoczaszki.

W ostatnim czasie do kryteriów klinicznych zaczęto zaliczać także nieprawidłowości dotyczące nerek oraz naczyń.

U pacjenta, który ma krewnego pierwszego stopnia z potwierdzonym ALGS wystarczające jest spełnienie dwóch kryteriów klinicznych.

Potwierdzeniem rozpoznania jest stwierdzenie obecności patogennego / potencjalnie patogennego wariantu molekularnego w genie JAG1 lub NOTCH2. Najlepszą metodą diagnostyczną jest sekwencjonowanie następnej generacji (NGS) umożliwiające analizę obu genów równocześnie.

Leczenie

Leczenie ma charakter objawowy.

- Problem hepatologiczny

W przypadku uporczywego świądu i/lub pojawienia się żółtaków włączane są preparaty kwasu ursodeoksycholowego (UDCA), cholestyramina i/lub rifampicyna. Bardzo obiecującym lekiem u pacjentów ze świądem jest maralixibat (zatwierdzony w USA do stosowania u pacjentów z ALGS od 3 miesiąca życia).

W przypadku nieskuteczności leczenia farmakologicznego rozważane jest leczenie operacyjne: częściowe zewnętrzne lub wewnętrzne odprowadzenie żółci lub zabieg wyłączenia końcowego odcinka jelita krętego z zastosowaniem zespolenia omijającego.

U pacjentów z marskością wątroby, nadciśnieniem wrotnym z jego konsekwencjami (żylaki przełyku, splenomegalia, hipersplenizm) i/lub cechami niewydolności wątroby jedynym skutecznym leczeniem jest przeszczepienie narządu.

Bardzo istotne jest monitorowanie wzrastania i stanu odżywienia (ze szczególnym uwzględnieniem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach). Przewlekłe niedożywienie i niedobór witaminy D mogą doprowadzić do osteopenii/osteoporozy i patologicznych złamań. Od 5-7 roku życia zalecana jest coroczna ocena gęstości kości.

- Problem kardiologiczny

U części pacjentów wystarczające są okresowe badania kontrolne, zaś u pozostałych konieczne może być wykonanie zabiegu kardiochirurgicznego lub przeznaczyniowego.

- Inne problemy

Stwierdzenie u pacjenta obecności posterior embryotoxon czy wad kręgów nie wiąże się z koniecznością podjęcia jakiejkolwiek interwencji.

Szczepienia ochronne

Brak przeciwskazań do szczepień ochronnych.

U pacjentów z hipersplenizmem i/lub powiększeniem śledziony (splenomegalia) oraz u pacjentów, u których rozważane jest przeszczepienie wątroby wskazane jest rozszerzenie szczepień o szczepienia zalecane.

Zalecenia szczególne

Pacjenci ze splenomegalią (ryzyko pęknięcia śledziony) i/lub obniżoną gęstością kości (ryzyko złamań) i/lub malformacjami naczyniowymi powinni unikać sytuacji, w których może dojść do urazów (np. sporty kontaktowe).

Przeciwwskazane jest spożywanie alkoholu oraz stosowanie leków / substancji hepatotoksycznych.

Konieczność poradnictwa rodzinnego. W rodzinach z ustalonym podłożem molekularnym zespołu Alagille możliwe jest wykonanie diagnostyki preimplantacyjnej i/lub inwazyjnej diagnostyki prenatalnej.

Rokowanie

Długość życia może być skrócona u pacjentów z ciężkimi wadami serca i/lub niewydolnością wątroby.

Zaburzenia rozwoju psychoruchowego i niepełnosprawność intelektualna nie należą do typowych problemów w przebiegu ALGS. Jednak należy pamiętać, że jest to choroba przewlekła i postępująca. Konieczność regularnych, częstych wizyt u specjalistów, konieczność przyjmowania leków i wykonywania badań kontrolnych (często w warunkach szpitalnych, np. kontrolne gastroskopie u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym) w istotny sposób wpływa na jakość życia pacjentów i ich rodzin.

Dorośli pacjenci z ALGS zazwyczaj są samodzielni i zakładają rodziny (wysokie ryzyko przekazania choroby potomstwu).

Ważne strony internetowe

https://www.orpha.net Orphanet: Alagille syndrome

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books Genereviews: Alagille syndrome

https://omim.org/entry/118450 ALGS1

https://omim.org/entry/610205 ALGS2

Ośrodki eksperckie

Poradnie Genetyczne

Ośrodki eksperckie chorób rzadkich

Autor/autorzy opisu:

Dorota Wicher, Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka" w Warszawie.

Data opisu:

27.05.2023r.

Zawarte informacje mają charakter ogólny. Decyzje dotyczące metod i sposobu leczenia podejmuje każdorazowo lekarz leczący pacjenta, w sposób dostosowany indywidualnie do aktualnych potrzeb danego pacjenta, omówiony i prowadzony przez lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodzie lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2022 r. poz. 1731) lekarz ma obowiązek wykonywać zawód, zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi mu metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością.