

# 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-wątrobową  
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-wątrobową (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 kręgow, 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<sup>®</sup>, 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. Klinikną 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 kręgosłupa (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, wydatte 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 kręgosłupa (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 przeznaczeniowego.**

- **Inne problemy**

**Stwierdzenie u pacjenta obecności posterior embryotoxon czy wad kręgow nie wiąże się z koniecznością podjęcia jakiegokolwiek interwencji.**

### **Szczepienia ochronne**

**Brak przeciwwskazań 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](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.**