

<p>e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i></p>	<p>Medical Sciences</p> <p>Official website: www.medicisciences.com</p>	
---	--	---

Alagille syndrome: case report

Ramona Matusevičiūtė¹, Laurynas Kacevičius¹, Rūta Dirsienė², Jolanta Justina Vaškelytė²

¹*Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

²*Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics, Department of Cardiology, Kaunas, Lithuania*

Abstract

Background. Alagille syndrome is an autosomal dominant genetic pathology associated with JAG1 and NOTCH2 gene mutations, characterized by variable phenotypic penetrance and variability of clinical signs even among different members of the same family. The syndrome is diagnosed when at least three of the five signs (chronic cholestasis, heart defects, eye, skeletal anomalies, typical facial morphology) are present.

Case report. We describe a 36-year-old patient diagnosed with symptomatic Alagille syndrome, with congenital multiple stenosis of the main and segmental branches of the pulmonary artery, which makes surgical correction of vascular pathologies technically impossible, and typical eye and facial dysmorphic features.

Conclusion. Alagille syndrome is a rare hereditary pathology, which is clinically difficult to diagnose due to the low correlation between genotype and phenotype and the variety of symptoms. All patients with signs of cholestasis, specific ocular or facial signs should be closely monitored for possible Alagille syndrome.

Keywords: Alagille syndrome, pulmonary artery stenosis, heart defects.

Alagilio sindromas: klinikinis atvejis

Ramona Matusevičiūtė¹, Laurynas Kacevičius¹, Rūta Diršienė², Jolanta Justina Vaškelytė²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė Kauno klinikos, Kardiologijos klinika, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Alagilio sindromas yra autosominiu dominantiniu būdu paveldima genetinė patologija, susijusi su genų JAG1 ir NOTCH2 mutacijomis, pasižyminti kintamu fenotipiniu penetrantiškumu bei klinikinių požymių variabilumu net tarp skirtingų tos pačios šeimos narių. Sindromas diagnozuojamas nustačius bent trijų iš penkių požymių (lėtinės cholestazės, širdies ydų, akių, skeleto anomalijų, tipinės veido morfologijos) buvimą.

Klinikinis atvejis. Aprašoma 36 metų pacientė, kuriai diagnozuotas simptomus sukeliantis Alagilio sindromas, kai yra įgimtas dauginis pagrindinių bei segmentinių plaučių arterijos šakų susiaurėjimas, dėl kurio techniškai neįmanoma atlikti operacinės kraujagyslių patologijų korekcijos, taip pat būdingi tipiški akių ir dismorfiniai veido požymiai.

Išvados. Alagilio sindromas yra reta paveldima patologija, kuri dėl menkos koreliacijos tarp genotipo ir fenotipo bei požymių įvairovės yra kliniškai sudėtingai diagnozuojama. Visi pacientai, kuriems stebimi cholestazės simptomai, specifiniai akių ar veido požymiai, turėtų būti atidžiai tiriami dėl galimo Alagilio sindromo.

Raktažodžiai: Alagilio sindromas, plaučių arterijų stenozė, širdies ydos.

1. Įvadas

Alagilio sindromas – reta genetinė patologija, dažniausiai paveldima autosominiu dominantiniu būdu ir pasireišianti per 3 pirmuosius gyvenimo mėnesius [1,2]. Klinikiniai ligos požymiai yra įvairūs ir dažniausiai apima hepatinę (cholestazę, kuriai būdingas sumažėjęs tulžies latakų kiekis kepenų biopate), kardiovaskulinę (visų pirma plaučių arterijų), skeleto (drugelio formos slanksteliai), oftalmologinius (užpakalinis embriotoksonas) pažeidimus ir specifinius veido dismorfinius požymius [3]. Asmenims, kuriems pasireiškė Alagilio sindromas, būdingi bent 3 iš 5 minėtų požymių, nors yra pastebėta ir kitokių klinikinių išraiškų, tokių kaip inkstų, kaulų bei kraujagyslių anomalijos [4]. Cholestazė 45 % sergančiųjų pasireiškia per pirmuosius 3 mėnesius po gimimo, širdies ydos nustatomos 87 % atvejų, lokali plaučių arterijos stenozė nustatoma 70-90 % sergančiųjų [5]. Apskaičiuota, kad Alagilio sindromo dažnis svyruoja nuo 1 iš 30 000 iki 1 iš 70 000 gyvų gimusių naujagimių [6]. Alagilio sindromo raiška gali būti tiek subklinikinė, tiek sąlygojanti gyvybei pavojingas kraujagyslių, širdies ar kepenų veiklos būklės – mirštamumas esant šiam sindromui siekia iki 10 % [3]. Genetinė Alagilio sindromo priežastis aiškiai žinoma – ligą sąlygoja mutacija JAG1 arba NOTCH2 genuose [7]. 95 % sergančių individų nustatoma JAG1 geno mutacija 20p12 chromosomoje, sąlygojanti nefunkcionalaus baltymo sintezę [4,6]. Tik keletas sindromo atvejų nustatyta dėl mutacijos NOTCH2 gene 1p12 chromosomoje [6]. Šių dviejų genų, ypač NOTCH2, koduojami baltymai yra svarbūs tarpląsteliniais signaliniams keliams vaisiaus embriogenezės laikotarpiu ir yra ląstelių proliferacijos ir diferenciacijos determinantai [6]. Vis dėlto, dėl klinikinio pasireiškimo skirtumų net tarp skirtingų tos pačios šeimos narių bei genotipo – fenotipo koreliacijos stokos, Alagilio sindromo diagnostika

yra sudėtinga [2,6]. Tradiciškai, sindromas buvo diagnozuojamas nustačius sumažėjusį intra-hepatinių tulžies latakų kiekį kepenų biopsijos metu bei esant bent 3 iš 5 charakteringų požymių. Pastaruoju metu, diagnozė galima ir neatliekant kepenų biopsijos [7].

2. Klinikinis atvejis

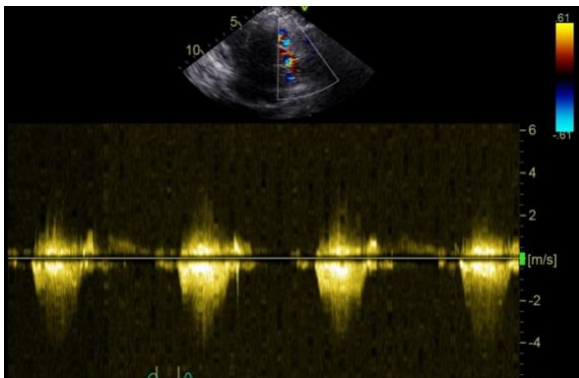
Apie 2 savaites vis mažėjant fizinio krūvio tolerancijai 36-erių metų pacientė kreipėsi į gydymo įstaigą. Pacientė skundėsi epizodiniu galvos svaigimu, bendru silpnumu, dusuliu fizinio krūvio metu. Vidaus ligų gydytojo išklaustas ryškus sistolinis ūžesys, įtarta didelė aortos stenozė, todėl pacientė detalesniam ištyrimui stacionarizuota į kardiologijos skyrių. Vaikystėje pacientei buvo nustatyta širdies yda, tačiau medicininės dokumentacijos apie ją nėra. Prieš trejus metus diagnozuotas psoriazinis artritas, gydomas metotreksatu ir nesteroidiniais vaistais nuo uždegimo (NVNU), išlieka plaštakų smulkiųjų sąnarių artrito simptomai. Prieš metus persirgo Covid-19 infekcija. Prieš 6 m. gimdė natūraliais takais, be komplikacijų. Pacientės sūnui antraisiais gyvenimo metais esant intensyviai odos niežuliui, atlikus genetinius tyrimus buvo diagnozuotas Alagilio sindromas, kuris vėliau patvirtintas ir pačiai pacientei (kadangi šeima gyveno, tyrėsi užsienyje, jokios medicininės dokumentacijos neturi, širdies ir kraujagyslių sistemos tyrimų, pasak pacientės, anksčiau atlikta nebuvo). Pacientės tėčiui nustatyta širdies liga, tačiau apie ją plačiau nežino.

Pirmiausia, stebėti specifiniai veido bruožai – trikampio formos veidas, aukštas kaklas, smailus smakras. Auskultuojant išklaustas IV laipsnio sistolinis ūžesys antrame tarpšonkauliniame tarpe abipus, plintantis virš raktikaulių, į kaklą.

Laboratoriniuose tyrimuose stebėtas kepenų fermentų padidėjimas (ALT 90 IU/l (norma 0-35 IU/l), AST 52 IU/l (norma 0-35 IU/l), GGT

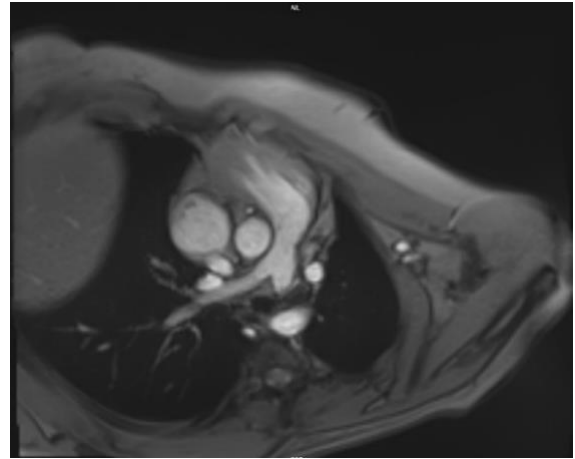
265 IU/l (norma 1-39 IU/l), ŠF 337 IU/l (norma 30-120 IU/l), rasta ferodeficitinė anemija (hemoglobinas 5 dienų laikotarpyje 95-101-113-113 g/l (norma 120-155 g/l); feritinas 7,98 mcg/l (norma 12-150 mcg/l)), padidėję kraujo uždegiminiai rodikliai, galimai dėl aktyvaus psoriazinio artrito (ENG 62 mm/val. (norma 0-11 mm/val.); CRB 5 dienų laikotarpyje 24-15-11 mg/l (norma 0-5 mg/l)). BNP buvo normalus - 5,2 ng/l (norma 0-26,5 ng/l). 6 minučių ėjimo testas pagrindė išlikusį gerą fizinį pajėgumą (nueita 520 m be dusulio). Holter monitoravime reikšmingų ritmo ar laidumo sutrikimų neregistruota.

Atliktoje transtorakalinėje 2D echokardiografijoje stebėtas normaliai funkcionuojantis aortos vožtuvas, be stenozavimo požymių, turbulentinė didelio greičio kraujotaka dešiniojo skilvelio (DS) išvartymo trakte bei visoje plaučių arterijoje (PA) - PA kamieno ir šakose tiesioginis greitis 4,5 m/s, normali kairiojo skilvelio (KS) sistolinė ir diastolinė funkcija (Paveikslas 1).



Paveikslas 1. Transtorakalinė 2D echokardiografija parasternalinė pozicija pastovios tėkmės dopleriu tiesioginio greičio PA kreivė (V_{max} , m/s).

Širdies magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrime nustatyti PA povožtuvinės stenozės požymiai (iškart už vožtuvo PA diametras 18 mm, distaliau PA kamieno susiaurėjimas iki 12 mm), normali KS (išstūmio frakcija 62 %) bei hiperkinetinė DS (išstūmio frakcija 82 %) funkcija, normalus Qp/Qs, intrakardinių šuntų nestebėta (Paveikslas 2).



Paveikslas 2. Širdies MRT: stenozuotas PA kamienas ir pagrindinės šakos.

Plaučių arterijų būklė, diametrai tikslinti kompiuterinės tomografijos (KT) angiografijoje su intraveniniu kontrastavimu – stebėti netolygūs, segmentiškai susiaurėję plautinio kamieno (diametras proksimalinėje dalyje 18 mm, vidurinėje dalyje 14 mm, distalinėje dalyje 19 mm), pagrindinių PA (kairės diametras 7 mm, dešinės – 8 mm), viršutinių skilčių segmentinių arterijų spindžiai, lokalus aneurizminis prasiplėtimas DS3 segmentinėje arterijoje bei dviguba viršutinė tuščioji vena (Paveikslas 3).

Atliktoje pilvo echoskopijoje kepenys normalaus dydžio, saikiai dismetaboliškos, kepenų tulžies latakėliai nepraplėję, tulžies pūslėje 1,2 cm konkretas, abu inkstai normalaus dydžio, struktūriniai, parenchimos pakankamo storio. Pacientė konsultuota oftalmologo, nustatytas abiejų akių astigmatizmas, miopija bei periferinė tinklainės degeneracija - pakitimai akyse neprieštarauja Alagilio sindromui.

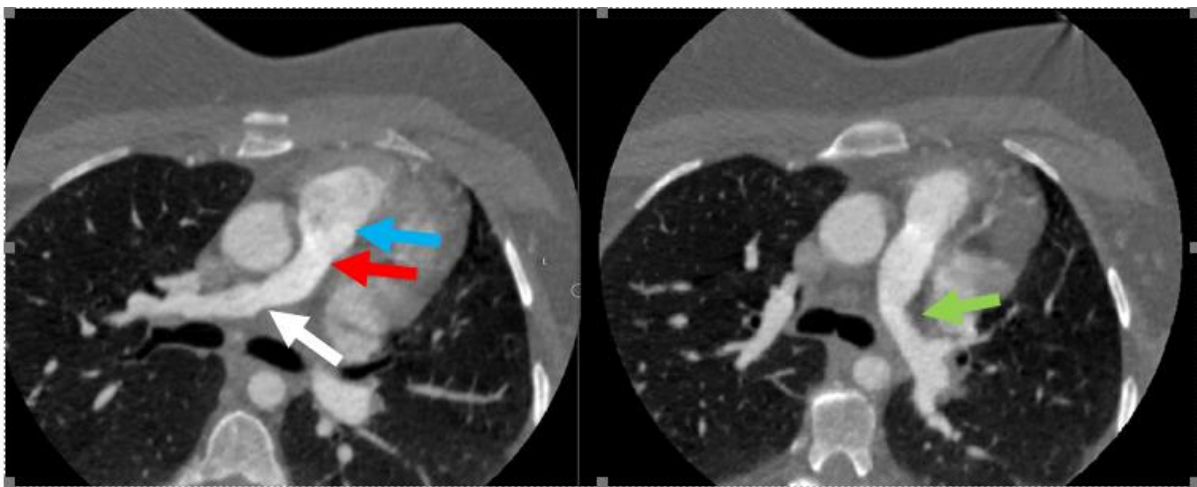
Pacientės anamnezės, atliktų tyrimų duomenys aptarti „širdies komandos“ konsiliume, dalyvaujant kardiologams, intervenciniams kardiologams, širdies chirurgams, radiologams. Nuspręsta, jog intervencinis bei chirurginis gydymas nėra indikuotinas, kadangi yra įgimtas dauginis pagrindinių, segmentinių bei smulkesnių PA šakų susiaurėjimas, kurių koregavimas techniškai

neįmanomas; indikacijų plaučių transplantacijai nepakanka šiuo metu. Rekomenduota reguliari pacientės stebėseną.

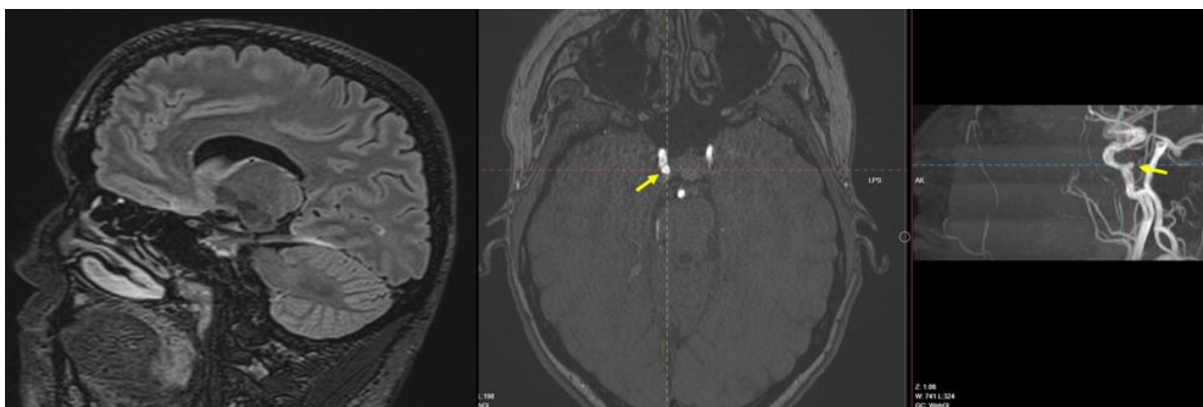
Praėjus 2 mėn. pacientė skubiai pateko į gydymo įstaigą po sinkopės su nevalingu pasišlapinimu. Kardiologinės būklės pokyčių nestebėta. Detaliai tirta neurologų, neurochirurgų. Galvos smegenų MRT tyrime rasta vidinės miego arterijos intrakranijinių segmentų, vidurinės dešinės smegenų arterijos M2 segmento aneurizmos, stambiosios intrakranijinės arterijos ir venos platokos, vingiuotesnės, kelios veninės angiomos,

abipus užpakalinių pusratinių kanalų hipoplazija, nežymiai pakitusi kaukolės konfigūracija – pakitimų visuma neprieštaruoja Alagilio sindromo neuroradiologinėms išraiškoms (Paveikslas 4).

Chirurginio smegenų arterijų gydymo rizika didelė, tad neurochirurgų pasirinkta stebėjimo taktika. Dinamikoje po 6 mėn. atlikus ekspertinę 2D echokardiografiją dešiniųjų širdies dalių dydžiai nepakito, būklė ženkliau nesikeitė, pacientė jautė pavienius širdies permušimus, didesnio fizinio krūvio metu padusindavo, dusulys neprogresavo.



Paveikslas 3. Kompiuterinės tomografijos angiografija: plautinio kamieno ir pagrindinių plautinių arterijų spindžių susiaurėjimai – mėlyna (plautinės arterijos kamieno diametras ties vožtuvu 1,8 cm), raudona (plautinės arterijos kamieno vidurinės dalies diametras 1,4 cm), balta (dešinės plautinės arterijos diametras 0,8 cm) ir žalia (kairės plautinės arterijos diametras 0,7 cm) rodyklės.



Paveikslas 4. Galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografija ir angiografija: kairėje nuotraukoje stebima nežymiai pakitusi kaukolės konfigūracija; vidurinėje ir dešinėje nuotraukose geltonos rodyklės žymi dešinės vidinės miego arterijos šakos C4 segmento aneurizmą.

3. Diskusija

Aprašytame atvejuje pacientei būdingi tipiški širdies ir kraujagyslių, akių ir dismorfiniai veido požymiai - pacientė atitinka 3 iš 5 dažniausių Alagilio sindromo kriterijų.

Įgimta širdies liga yra dažnas Alagilio sindromo požymis, struktūrinės širdies anomalijos nustatomos iki 94 % visų pacientų [8]. Dažniausi pakenkimai yra PA šakos stenozė arba hipoplazija (76 %), Falo tetradą (12 %), vožtuvo ir viršvožtuvinė aortos stenozė (7 %) [9]. Retrospektyvinėje Mitchell ir bendraautorių studijoje PA stenozė buvo labiausiai paplitęs (97,2 %) Alagilio sindromo širdies-kraujagyslių sistemos defektas. PA stenozė būdinga 35 % sergančiųjų Alagilio sindromu, 19 % nustatomas periferinei plautinei stenozei būdingas užesys nesant diagnozuotų plautinės arterijos anomalijų [8]. Emerick ir bendraautorių tyrime iš 26 pacientų, kuriems nustatytas Alagilio sindromas, 38 % MRT tyrimo metu nustatyta intrakranijinių kraujagyslinių patologijų, iš kurių dažniausios - vidinės miego arterijos susiaurėjimas, vidurinės smegenų ir pamatinės arterijos aneurizma [10]. Kamath ir bendraautoriai įvertino sisteminės kraujagyslines anomalijas 268 Alagilio sindromo pacientams: tiriamojoje grupėje jie aptiko dvi pamatinės arterijos aneurizmas, vieną kairiosios vidurinės smegenų arterijos aneurizmą, vieną moya–moya ligos atvejį ir septynias vidinių miego arterijų anomalijas (keturios stenozės, dvi agenezės ir viena dolichoektazija) [11]. Mūsų aprašytame atvejuje pacientei nustatyta intrakranijinių vidinės miego arterijos segmentų ir dešinėsios smegenų arterijos segmento aneurizmos. Kamath su bendraautoriais sergantiesiems Alagilio sindromu stebėjo 15 % intrakranijinio kraujavimo atvejų ir net 34 % mirštamumą dėl jo [12]. Tai dažniausia mirčių priežastis suaugusiems, kuriems patvirtintas Alagilio sindromas.

Alagilio sindromui būdinga tipiška, dažnai apibūdinama kaip apverstą trikampį primenanti veido morfologija – būdinga iškili kakta, giliai įdubusios akys, saikus hipertelorizmas, nusmailėjęs smakras ir apvalus nosies galiukas [8]. Požymiai naujagimystėje nėra tokie ryškūs, tačiau su amžiumi tampa labiau pastebimi [12]. Tipinė veido morfologija determinuota mutacijos JAG1 gene ir rečiau stebima esant NOTCH2 mutacijos sąlygotam sindromui [1]. Šiame atvejuje pacientei nustatyta pakitusi kaukolės konfigūracija, būdinga Alagilio sindromu.

Kepenų morfologijos ar funkcijos pakitimai yra dažni ir skirtingų tyrimų duomenimis nustatomi 89–100 % visų Alagilio sindromo atvejų [9]. Cholestazė nustatoma 89 %, o sumažėjęs tulžies latakų kiekis – 75 % sergančiųjų [8]. Kepenų pažeidimai įprastai išsivysto tik ankstyvoje vaikystėje, o esant lengvai ligos formai, pakitimai dažnai regresuoja [8]. Avoub ir bendraautorių atliktame kohortiniame tyrime, analizavusiam 117 Alagilio sindromo atvejų, gelta sklerose ir hepatomegalija nustatyta atitinkamai 90 % ir 70 % pacientų iki vienerių metų amžiaus [13]. Įprastai Alagilio sindromu metu sintetinė kepenų funkcija reikšmingai nesutrunka, stebimas padidėjęs šarminės fosfatazės ir γ -glutamiltansferazės kiekis. Mūsų aprašomai pacientei stebimi saikiai padidėję kepenų fermentų rodikliai, ultragarsinio ištyrimo metu nustatyti neįžymūs dismetaboliniai pakitimai be intrahepatinių latakų pokyčių, tad indikacijų kepenų biopsijai nebuvo. Transaminazių padidėjimas galimas ir dėl ilgalaikio metotreksato vartojimo.

Apibendrinant, Alagilio sindromas yra reta paveldima patologija, kuri dėl nedidelės koreliacijos tarp genotipo ir fenotipo bei požymių įvairovės yra sudėtinga diagnozuoti. Kai kurios sindromo išraiškos, pavyzdžiui, kraujagyslinės malformacijos ir kepenų pažeidimai, gali lemti letalias išiteis. Vaikai, kuriems stebimi cholestazės požymiai, specifiniai

akių ar veido požymiai, turėtų būti atidžiai stebimi dėl galimo Alagilio sindromo, jiems rekomenduojama atlikti rutininį galvos MRT tyrimą iki 8 m. amžiaus, siekiant išvengti kraujagyslinių malformacijų sąlygotų komplikacijų [13].

4. Išvados

Įvairūs sudėtiniai genetiniai sindromai neretai diagnozuojami vėlai, gydytojams tenka iššūkis juos nustatyti. Net ir sėkmingai nustačius retos ligos diagnozę, tinkamiausio gydymo pasirinkimas turėtų būti aptariamas daugiadiscipliniuose konsiliumuose, dalyvaujant kelių skirtingų sričių specialistams. Nėra vienareikšmių gairėse patvirtintų įgimtos pavožtuvinės PA stenozės gydymo rekomendacijų, tad sprendimas turėtų būti priimamas individualiai, įvertinus paciento būklę, tyrimų rezultatus. Esant poliorganinei sindrominei pažaidai būtinas įvairių skirtingų sričių specialistų ištyrimas ir bendradarbiavimas, siekiant geriausios prognozės.

Literatūro šaltiniai

1. Saleh M, Kamath BM, Chitayat D. Alagille syndrome: clinical perspectives. *Appl Clin Genet* 2016;9:75–82.
2. Kamath BM, Baker A, Houwen R, Todorova L, Kerkar N. Systematic review: The epidemiology, natural history, and burden of alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67:148–56.
3. Diaz-Frias J, Kondamudi NP. Alagille Syndrome. *StatPearls* 2022.
4. Gilbert MA, Spinner NB. Alagille syndrome: Genetics and Functional Models. *Curr Pathobiol Rep* 2017;5:233–41.

5. Yuan SM. Pulmonary artery pathologies in Alagille syndrome: a meta-analysis. *Postepy Kardiol Interwencyjne* 2022;18:111–7.
6. da Palma MM, Igelman AD, Ku C, Burr A, You JY, Place EM, et al. Characterization of the Spectrum of Ophthalmic Changes in Patients With Alagille Syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021;62:27–27.
7. Cho JM, Oh SH, Kim HJ, Kim JS, Kim KM, Kim GH, et al. Clinical features, outcomes, and genetic analysis in Korean children with Alagille syndrome. *Pediatr Int* 2015;57:552–7.
8. Mitchell E, Gilbert M, Loomes KM. Alagille Syndrome. *Clin Liver Dis* 2018;22:625–41. <https://doi.org/10.1016/J.CLD.2018.06.001>.
9. Ayoub MD, Kamath BM. Alagille Syndrome: Diagnostic Challenges and Advances in Management. *Diagnostics (Basel)* 2020;10.
10. Emerick KM, Krantz ID, Kamath BM, Darling C, Burrowes DM, Spinner NB, et al. Intracranial vascular abnormalities in patients with Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:99–107.
11. 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;109:1354–8.
12. Kamath BM, Bason L, Piccoli DA, Krantz ID, Spinner NB. Consequences of JAG1 mutations. *J Med Genet*. 2003;40:891–895.
13. Ayoub MD, Kamath BM. Alagille Syndrome: Current Understanding of Pathogenesis, and Challenges in Diagnosis and Management. *Clin Liver Dis* 2022;26:355–70.