

# Alagille szindróma

Dezsőfi-Gottl Antal

GYERMEKGYÓGYÁSZATI KLINIKA, BÓKAY UTCAI  
RÉSZLEG



**SEMMELWEIS**  
EGYETEM 1769

# Alagille szindróma (ALGS)

## Definíció

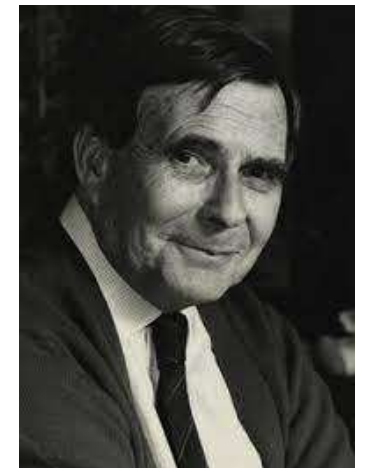
- Alagille syndrome (ALGS; OMIM 118450): multisztémás, AD öröklődő megbetegedés, Notch signaling pathway hibájából
- Máj, szív, gerinc, szem, vese, kp idegrendszer érintettség + jellegzetes arc

# ALGS szinonimák

- Alagille-Watson syndrome
- Watson-Miller syndrome
- Syndromic bile duct paucity
- Arteriohepatic dysplasia

# Története

- 1969: Alagille: “L’atresie des voies biliaires intrahepatiques avec voies biliaires extrahepatiques permeables chez l’enfant”
- “syndromic bile duct paucity”
- 25 gyermek leírása: vese, szív, arc abnormalitás, csigolya deformitás hepatikus tünetekkel
- Úgy gondolta az eltérések gyökere közös



**Daniel Alagille**  
(1925 – 2005)

*J Par Pediatr.* 1969;301;301-318.

# A történet folytatása

## 1973

- Royal Manchester Children's Hospital, GH. Watson és V. Miller:  
– 9 gyermek neonatalis májbetegséggel és art. pulmonalis stenosis  
*Arch Dis Child. 1973;48(6):459-466.*
- Több generáció érintett – örökletes?

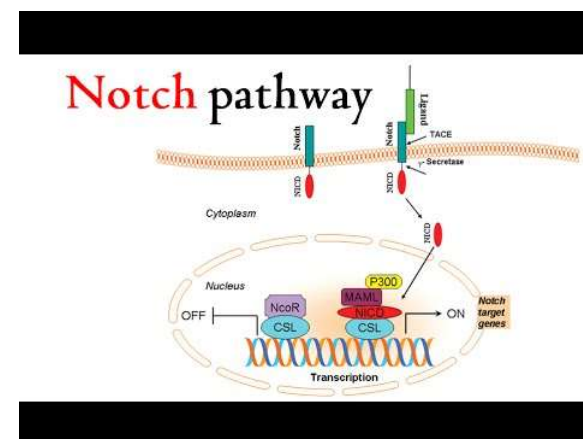
## 1975

- 15/ 30 epeút hypoplasiás gyermeknél jellegzetes arcvonások, pillangó alakú csigolyaív-fejlődési rendellenességek, szívzörej, valamint megkésett fizikai, mentális és szexuális fejlődés is előfordult

*J Pediatr. 1975;86(1):63-71.*

# Genetikai háttér

- autoszomalis domináns öröklődés (60% új mutáció)
- prevalencia: **1:30 000** – 1:70 000 (1-2 új beteg/év Mo.)
- genotípus-fenotípus nem korrelál (sok fel nem fedezett eset)  
=> megjósolhatatlan a progresszió (májérintettség – LTx?)
- **mutáció: JAG1 (99%) vagy NOTCH2 (1%)**  
=> NOTCH signal útvonal



# JAG1

- Az esetek nagy többségében érintett (99%)
- 26 exon
- A JAGGED1 sejtfelszíni fehérjét kódolja (ligand a Notch receptorok számára)
- Fontos szerepet játszik a **sejtdifferenciációban**
- Homozigóta knockout egérmodellben korai letalitás vascularis problémák miatt
- Több mint **400** JAG1 mutatio ismert, ~70% protein-truncating
- **NOTCH2**
  - nagy gén, 34 exon, NOTCH2 transzmembrán fehérje
  - elégtelen adat a genotípus-fenotípus összefüggésről

# Diagnosztikus kritériumok

- Min. 3 az 5 fő major klinikai jellemzőből:
  - **hepatocellularis cholestasis** (nem kötelező!)
  - szemészeti eltérés
  - arc diszmorfia
  - cardiovascularis malformatio
  - csont deformitás
- Dg: 2 major kritérium + 1. fokú ALGS rokon
- Májbiopszia (nem feltétlenül szükséges, epeút hypoplasia)
- Genetika



# Klinikai megjelenés

- Hepatikus
- Szív-, érrendszeri
- Arc
- Szemészeti
- Skeletalis
- Renalis
- Vascularis



- A betegek körülbelül háromnegyedénél jelentkezik viszketés, amely gyakran ellenáll az orvosi kezelésnek.

# Májérintettség

- Chronicus **cholestasis** (-95%)
- Neonatalis, ill. csecsemőkorban icterus, direkt hyperbilirubinaemia
- **Emelkedett epesav**, transzanszaminázok ↑
- **Viszketés**, növekedésbeli elmaradás
- Májbiopszia nem kötelező, ha van cholestasis
  - Intahepatikus epeút hypoplasia (75% - 100%)
  - Újszülöttkorban kevésbé kifejezett + epeút proliferatio + portalis gyulladás ⇒ gyakran BA-val összekeverik
- Ha jelen van neonatalis cholestasis, a májbetegség kimenetele rosszabb
- A betegek egy részében Kasai műtét történik, mely hátrányos
  - ALGS ben magasabb a bilirubin szint és a PELD score vs BA

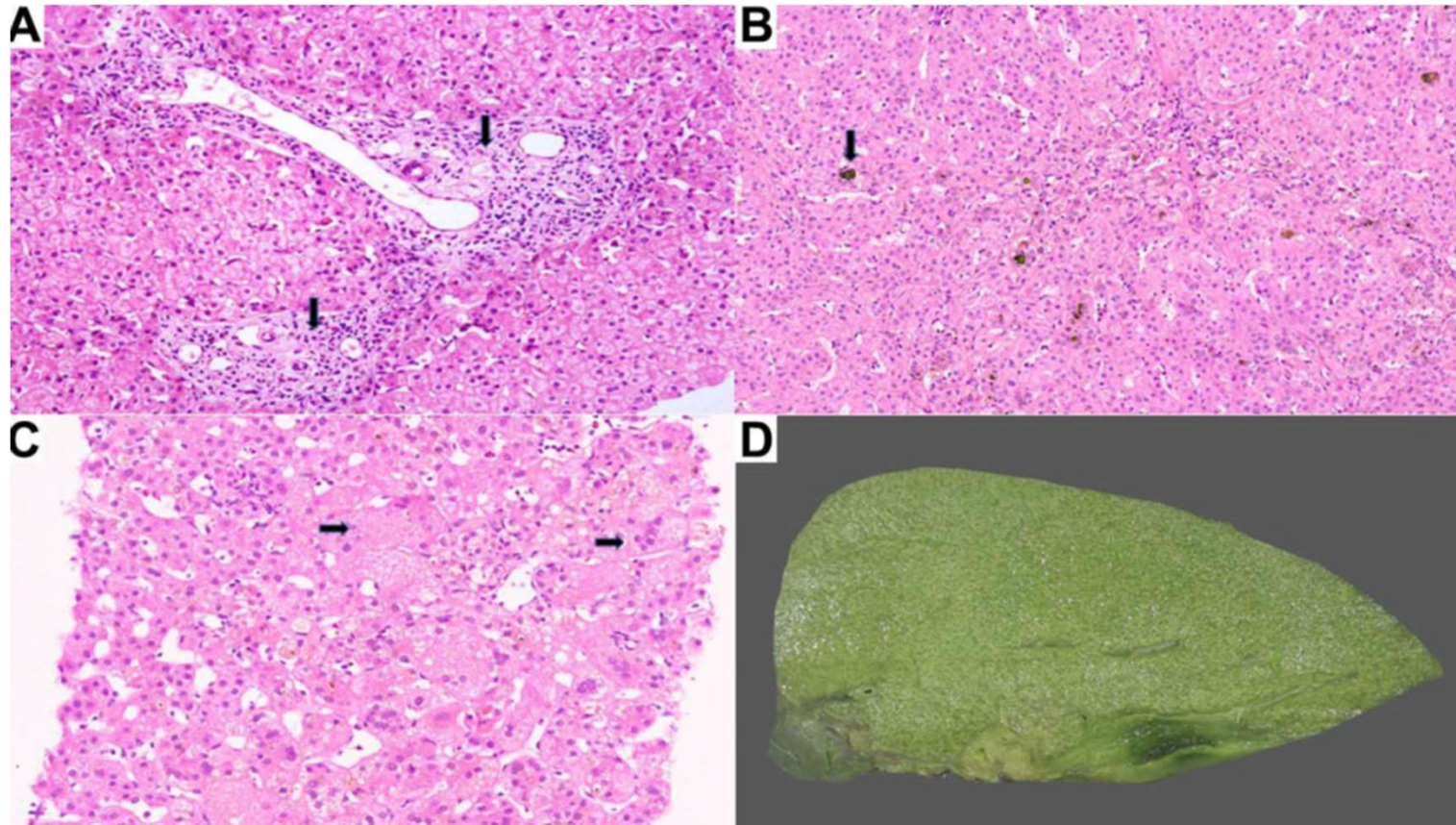
Diagnostics **2020**, 10, 907

# Hepatológiai eltérések

- Az epeút hypoplasia progresszív
  - Késői csecsemőkorban gyakoribb
  - 60% < 6 hó, 95% 6 hó után
- Progresszív májbetegség (cirrhosis, transplantatio): 15%
- Nincs megbízható predicting faktor
- A betegek kis részének nincs manifeszt májbetegsége



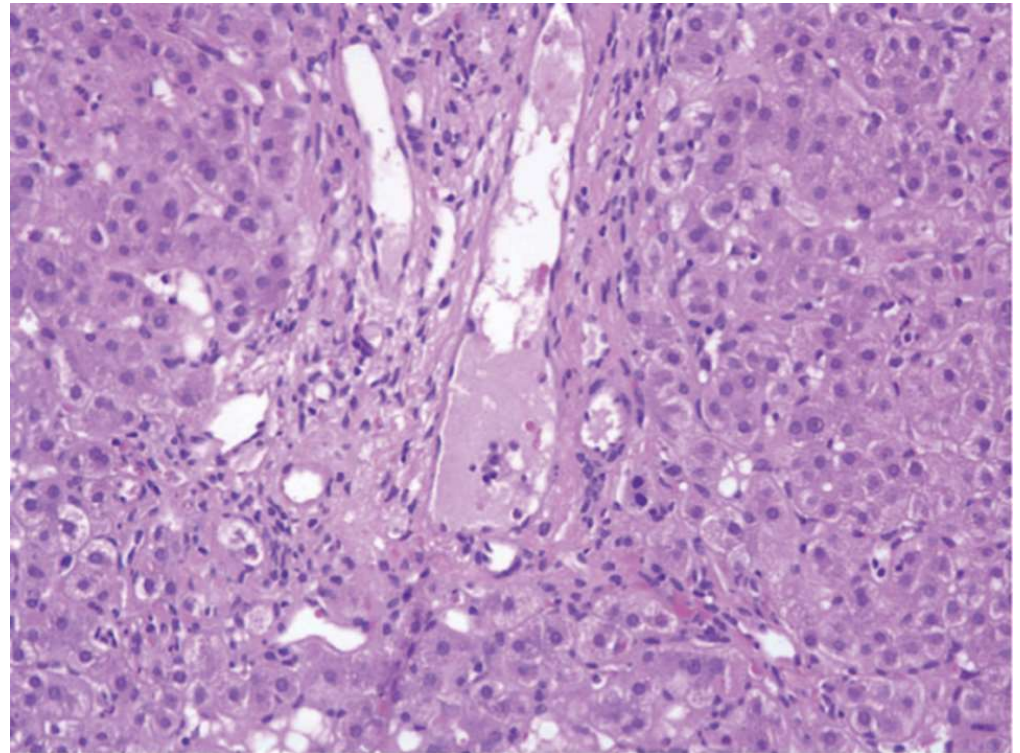
# Szövettan



Journal of Multidisciplinary Healthcare 2022:15

# Epeút hypoplasia (ALGS-n kívül)

- Down sy.
- cystic fibrosis
- congenitalis infectio
- alpha-1-antitrypsin hiány
- Zellweger sy.
- Ivemark sy.



# Pruritus

- **6 - 14 hónapos** korban kezdődik
- cholestatikus formákban hamarabb kezdődik (7 vs 14 hó)
- változó mértékben perzisztál

Turnpenny, P., Ellard, S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* **20**, 251–257 (2012)

# Xanthomak

- **30% - 42%-ban** jelentkeznek
- median 20 – 48 hónapos korban
- általában **korral javulnak** (vagy kezelést követően, Pl. PEBD)
- súlyos, elhúzódó **cholestasis** és **magas** serum cholesterolin rontja



# Cardio-vascularis (CV) szövődmények

- **CV érintettség 94 %**, ált. jobb szívfél
- **pulmonalis arteria eltérés 76 %**
- önnállóan vagy egyéb **structuralis intracardialis betegséggel szövődve**
- Fallot tetralógia (TOF) 7–12 %
  - ALGS TOF-s betegek 40%-nak pulmonalis atresias
- korai halálozás meghatározó tényezője
- intracardialis szövődmény jelenléte esetén a 6 éves túlélés 40 %, vs. 95% anélkül

Circulation. 2002 Nov 12;106(20):2567–74.

# Növekedés

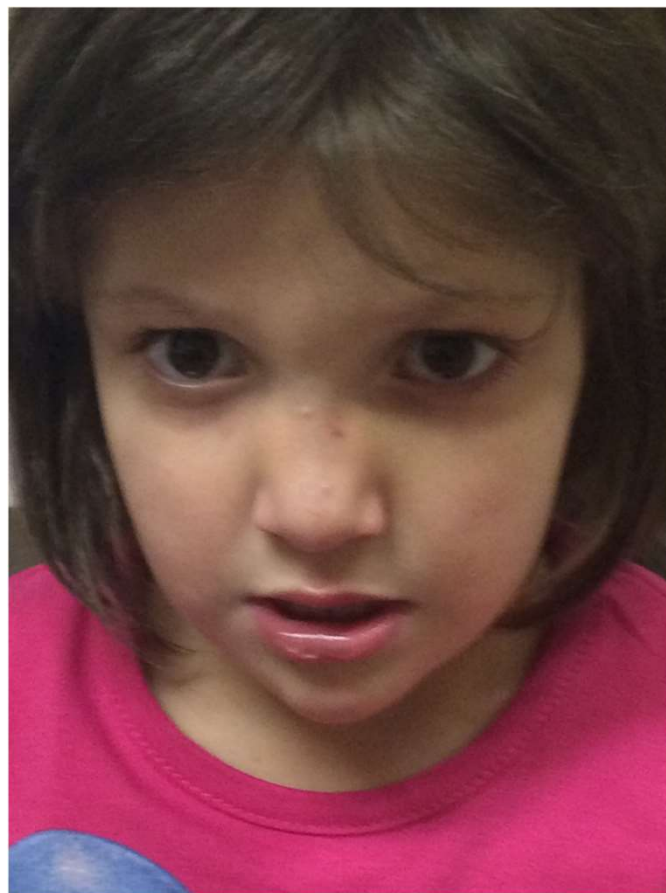
- Növekedésbeli elmaradás, fejlődési zavar, FTT: **50–87%**
- Neonatalis cholestasis esetén 29%-ban alacsonyabb a születési súly
- ALGS gyerekeknél súlyosabb növekedésbeli elamaradás vs. BA (súly, hossz és BMI, z-scores)

Turnpenny, P., Ellard, S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* **20**, 251–257 (2012)

# Jellegzetes arcberendezés

- Előugró homlok, mélyen ülő szemek, enyhe hypertelorismus, előugró áll
- Háromszögletű megjelenés
- Csecsemőkorban is jelen lehet, de életkorral kifejezettebbé válik
- **Felnőttekben a homlok kevésbé promineál, de az áll előugrás kifejezettebb**
- *NOTCH2* mutáció esetében az arc eltérések kevésbé kifejezettek

Turnpenny, P., Ellard, S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* **20**, 251–257 (2012)



# Szemészeti eltérések

- **Posterior embryotoxon (56-88%):**

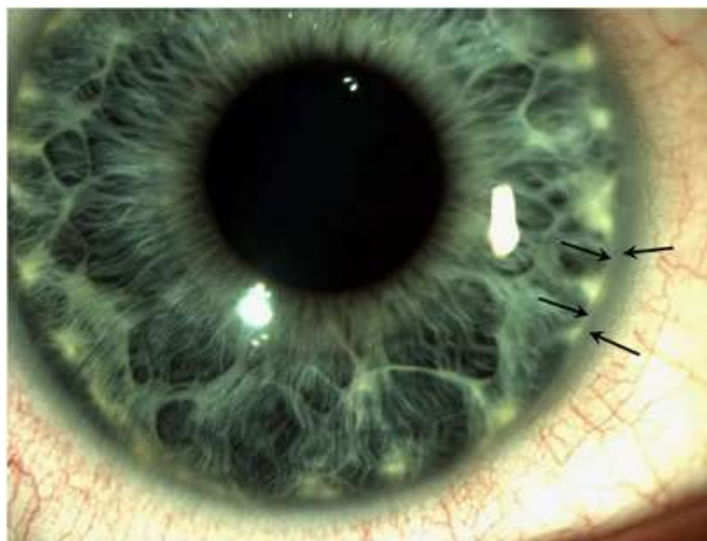
- prominens, centralisan elhelyezkedő Schwalbe gyűrű
- réslámpával vizsgálható
- látást nem befolyásolja
- egyéb multisystemás betegségekben is jelen lehet (Pl. chromosome 22q deletio)
- 15%-ban a normal populatióban is

- **Axenfeld anomalia (13 %)**

- promineáló Schwalbe gyűrű, attached iris strands+ glaucoma

- **Optic disk drusen**

Turnpenny, P., Ellard, S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* **20**, 251–257 (2012)



Turnpenny, P., Ellard, S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* **20**, 251–257 (2012)

# Vázrendszer

- **Sagittal cleft vagy pillangó csigolya** (33–87 %)
  - normál egyéneken is előfordulhat
  - előfordul más multisystemás betegségekben is (Pl. VACTERL sy.)
  - az érintett csigolyatest sagittálisan kettéhasad (2 hemivertebræ jön létre)
  - tünetet nem okoz, structuralis jelentősége nincs
- abnormális szűkület az interpedikuláris térben az ágyéki gerincben
- a C1 csigolya elülső nyúlványa hegyes, spina bifida occulta, a szomszédos csigolyák összeolvadása, félcsigolya
- a 12. borda hiánya, csontos kapcsolat a bordák között
- számfeletti digitális flexiós redők (30%)

Turnpenny, P., Ellard, S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* **20**, 251–257 (2012)

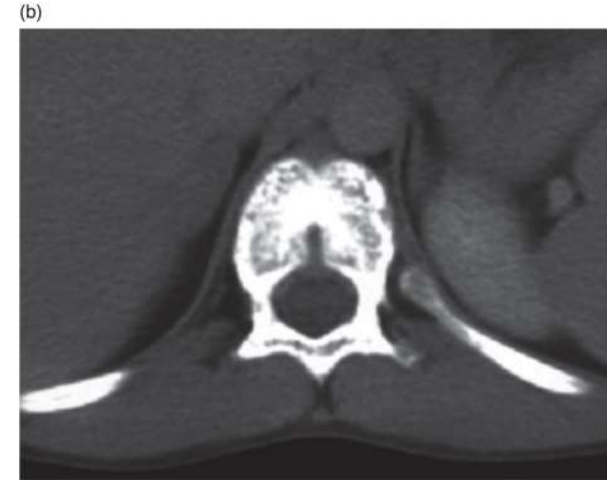


Figure 1: Extra digital flexion creases present on little finger bilaterally



# Vázrendszer folyt.

- **Metabolikus csontbetegség**, osteoporosis
- Pathológiás alsó végtagi törések
- Rizikófaktorok:
  - súlyos chronicus malnutritio, D, K vitamin hiány
  - chronicus máj és vesebetegség
  - magnesium hiány
- **Alacsony termet:** több tényezőből ered (kolesztázis, malabszorpció, veleszületett szívbetegség, genetikai hajlam)
- ALGS egyénekre érvényes növekedési görbe még nem áll rendelkezésre



# Renalis

- Az előfordulás 40 és 70% között mozog
- Betegséget meghatározó kritériumnak tekinthető
- Nagy retrospektív tanulmány: 39%
  - Vese diszplázia (58,9%)
  - Renális tubuláris acidózis (9,5%)
  - Vesicoureteralis reflux (8,2%)
  - Húgyúti elzáródás (8,2%)
- Magas vérnyomás (szív-, érrendszeri vagy vese eredetű)
- Funkcionális és szerkezeti értékelés

# Vascularis

- Indok nélküli **intracranialis vérzés** (15 %), 30–50 % halálos
  - Nincs jellegzetes mintázata vagy lokalizációja
  - A vérzés lehet masszív és halálos, vagy tünetmentes agyi infarktus
  - Epidurális, szubdurális, szubarachnoidális és parenchimális vérzés jelentkezik jelentős véralvadási zavar vagy trauma hiányában
- Lykavieris: 38/174 ALGS beteg (22 %), 49 vérzéses epizód
  - Májelégtelenség hiánya, normál vérlemezkeszám és protrombin idő
- Érrendszeri rendellenességek a **Kp-i idegrendszerben**:
  - Basilaris és középagyi **arteriák aneurysmái**, carotis interna anomáliák
  - **Moyamoya** disease (progresszív intracranialis arterias occlusive betegség)
- Emerick et al. MR angiographia: vascularis abnormalitások 10/26 betegeben (38 %).

# Vascularis folyt.

- A jelenlegi irányelvek javasolják, hogy **minden tünetmentes esetben történjen screening koponya MR** kezdetben
- Kontroll MR javasolt bármilyen idegrendszeri tünet, fej trauma, vagy gyanús neurológiai tünet esetén

## Szisztemás vascularis eltérések:

- Aorta aneurysma és coarctatio, renalis, mesenterialis, subclavia arteriás eltérések: 9 %
- A vascularis események a halálozás 34%-ért tehetők felelősnek
- Fel nem ismert és súlyos komplikációk

# Pancreas

- Pancreas elégtelenség az esetek **40%-ban**
- Epeút hypoplasia miatt megítélése nehéz
- Per os pancreas **supplementatio** jótékony hatású
- Egyes esetekben **insulin-dependens** diabetes alakult ki

Turnpenny, P., Ellard, S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* **20**, 251–257 (2012)

# Tanulási nehézségek

- Korai vizsgálatok felhívják a figyelmet a **mentális** retardatio magas előfordulására
- Gyakoribb mozgásfejlődési elmaradás, akár az eset (16%)
- Tanulási nehézségek gyakoribbak a nagy deléciókat hordozó betegeknél (21 kromoszóma)

Turnpenny, P., Ellard, S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* **20**, 251–257 (2012)

# ALGS- felnőttkor

- 90 %-uk megéli a 18 éves kort – nincs ajánlás a felnőtt gondozásra
- genotípus-fenotípus: enyhe tünetes => felnőttkori diagnózis
- Felnőttkori problémái:
  - gyermekvállalás: prenatalis tanácsadás (60% de novo mutáció)
  - **terhesség: cholestasis, portalis hipertensio (PHT) rosszabbodhat**
    - **OGD a 2.trimesterben** (varixvérzés)
    - sectio vagy vakuum/fogó javasolt (agyi malformatio)
  - hajlam: koraszülésre, spontán abortusra, magzati K vitaminhiány - vérzés, IUGR
  - magzati szív UH
  - **HCC:** Notch signal útvonal szerepe más solid tumorokban már ismert (pancreas, mellrák, ovariumcarc) + krón. cholestasis, PHT, pangás, hypoxia szerepe
    - **rendszeres UH + AFP kontroll (6 havonta)**
    - **21 gyerek HCC eset!** (cirrhosis nélkül is)

# GALA study (Global Alagille Alliance)

- **1433 Alagille gyermek** adatai 1997 és 2019 között
- Nemzetközi cohort study, 67 centrum (29 ország)
- 2 célkitűzés: natív máj túlélés (native liver survival - NLS) és az eseménytelen túlélési ráta (event-free survival) prognosztikus faktora?

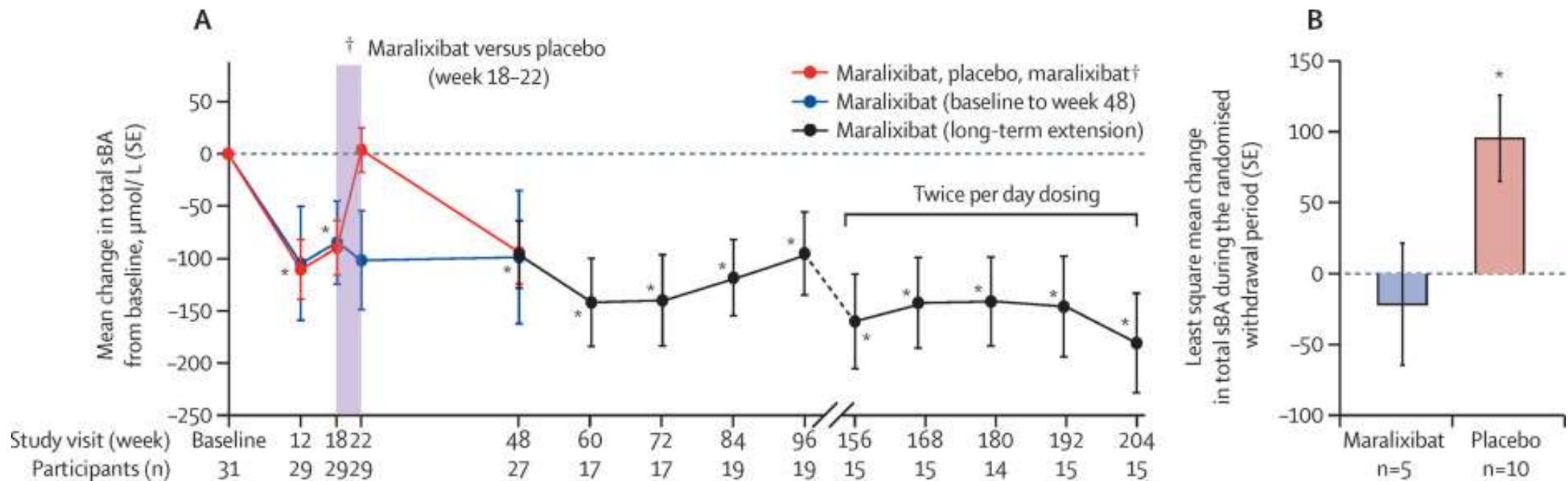
## Eredmények:

- biokémiai prediktív faktorok: 6-12 hónapos kor közötti átlag total Bi szint korrelált legjobban a kimenetellel (NLS, PHT)
  - 10 és **18 éves NLS**: 54,4% és **40,3%** (18 éves korukra 60% LTX)
  - 10 és 18 éves korukra 51,5% ill. 66%-nak lesz súlyosabb májérintettség: PHT, LTX, halál)
  - **legnagyobb rizikó: 6-12 hónap közötti átlag össz Bilirubinszint (TB)**
    - 85-170  $\mu\text{mol/l}$  közötti  $\Rightarrow$  4,1x rizikó PHT szövődményre ill. 4,8x LTX-rizikó
    - $>170 \mu\text{mol/l}$   $\Rightarrow$  8x rizikó PHT-szövődményre ill. 15,6x LTX-re
- $\Rightarrow$  **ha TB < 85  $\mu\text{mol/l}$  = jobb kimenetel**

# Maralixibat – ICONIC phase 2b study

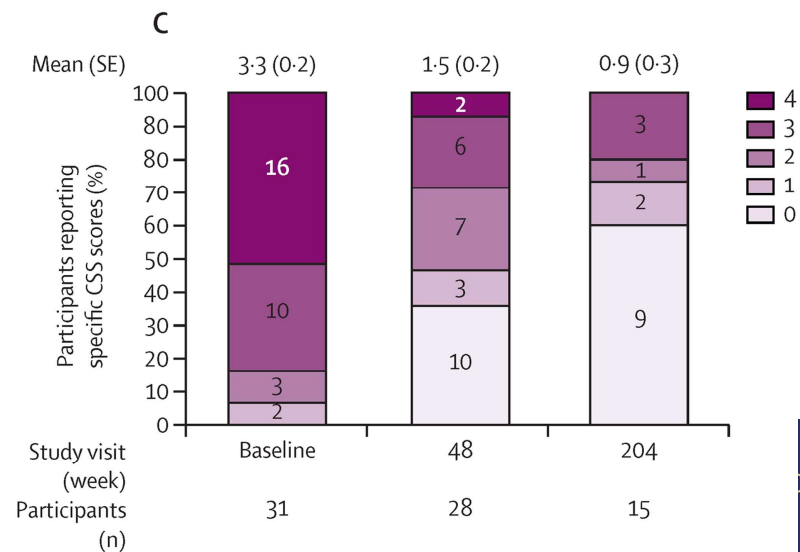
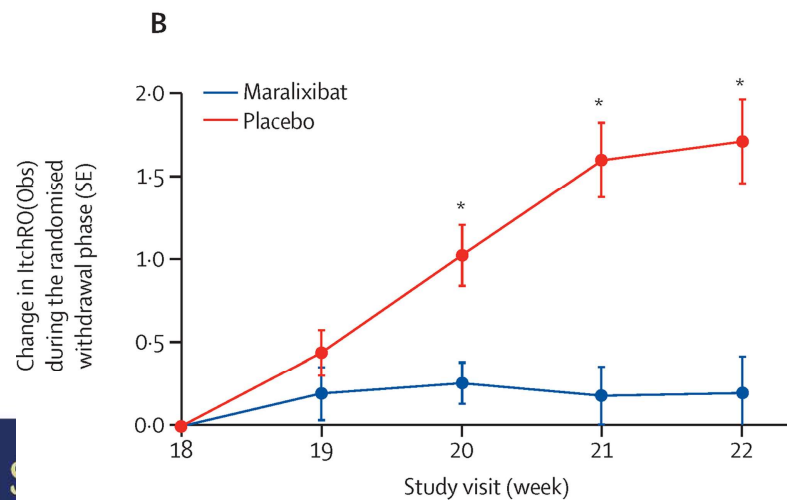
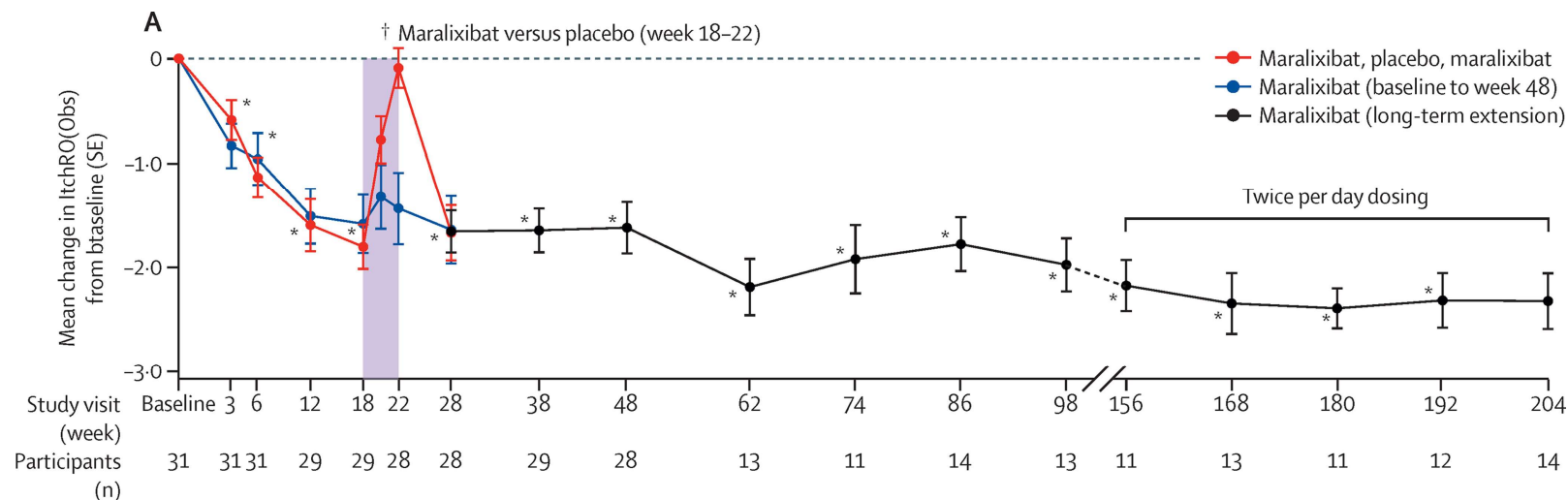
- 1-18 éves ALGS
- Dózis 380 ug/kg 18 héten át utána folytatás vagy placebo
- 1. endpoint: összepesav szint > 50% csökkenése a 18. hétre
- Placebora váltott csoportban az összepesav szint visszaemelkedett, ill. a viszketés intenzitása is nőtt 1,7 ponttal
- **Maralixibatot folytató csoportban az összepesav és a viszketés intenzitása szign. tovább javult (4 éves periódus)**

# Maralixibat hatása epesav szintekre



Gonzales, Emmanuel et al.  
The Lancet, Volume 398, Issue 10311, 1581 - 1592

# Maralixibat hatása a viszketésre



Gonzales, Emmanuel et al.  
The Lancet, Volume 398,  
Issue 10311, 1581 - 1592

Dr. Dezsőfi-Gottl Antal



# GALA study: Maralixibat

- 84 Maralixibat kezelést kapó ALGS beteg (< 6 éves kezelés)
- **Event-free survival:** PHT első megnyilvánulásáig (varixvérzés, ascites) vagy sebészeti beavatkozás, LTX, haláláig eltelt idő
- **Maralixibat melletti eseménytelen-túlélés szign. jobb!**  
+ javult a pruritus, összepesav szint is

**Maralixibat csoport: 21/84 betegnek (25%) event**

10 LTX, 4 sebészeti beavatkozás, 3 PHT, 4 haláleset

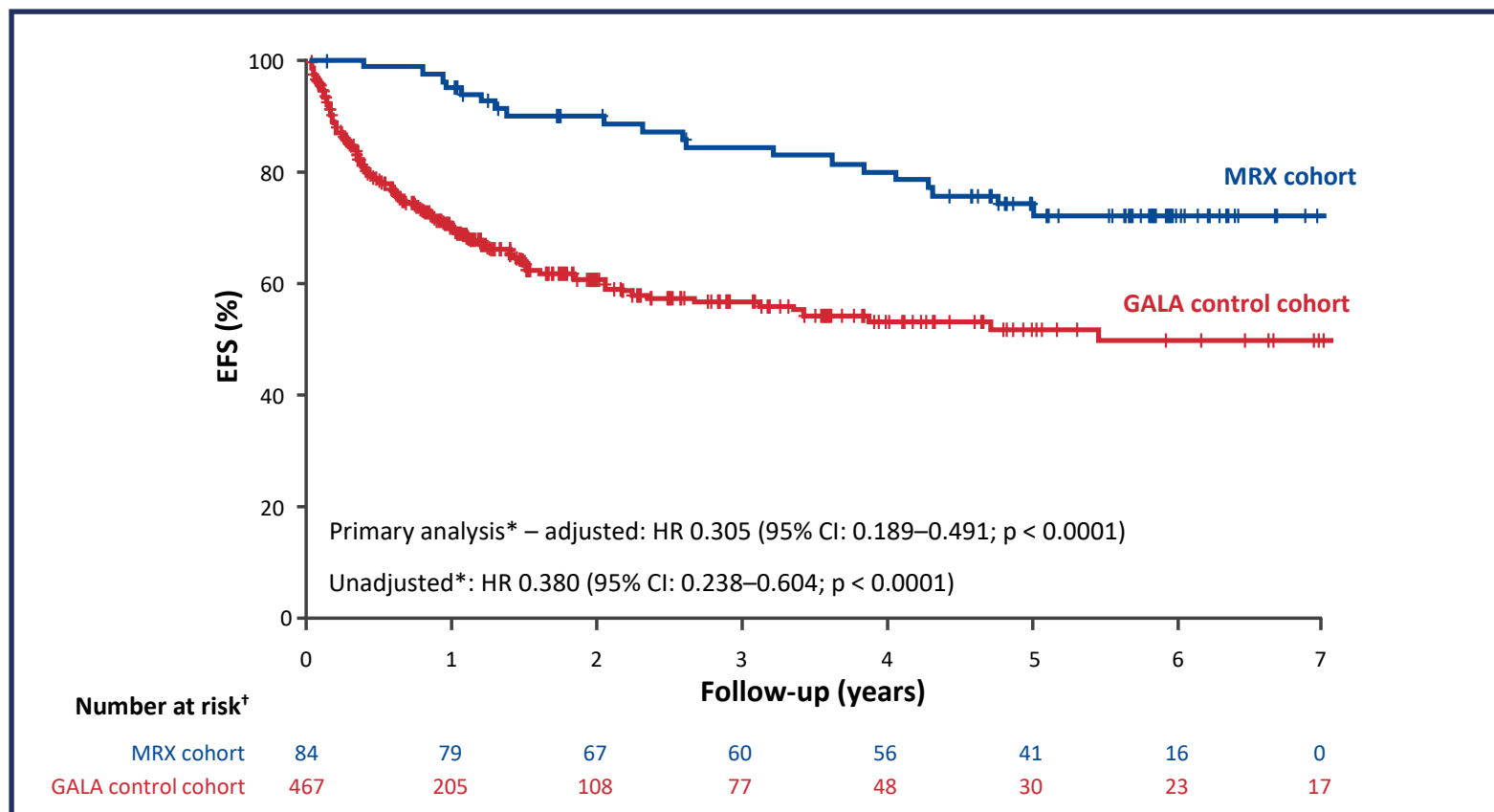
**GALA cohort: 163/469 beteg (34%) event**

110 LTX, 33 sebészeti beav., 5 PHT, 15 haláleset

⇒ **MXT mellett 70%-os javulás az eseménytelen-túlélésben**

⇒ **67% javulás az transzplantációmentes-túlélésben (TFS)!**

# Maralixibat hatása EFS-ra



*Hepatology* 79(6):p 1279-1292, June 2024.

# Maralixibat indikáció

- cholestasis következtében fellépő viszketés Alagille-szindrómában (ALGS) szenvedő, 2 hónapos, vagy idősebb betegeknél,
- progresszív familiáris intrahepaticus cholestasis (PFIC) 3 hónapos, vagy idősebb betegeknél

# Összefoglalás

- Multiszisztémás megbetegedés, AD
- Neonatalis cholestasis differenciáldiagnosztika
- Klinikai diagnózis
- Túlélést meghatározza a kísérő szövődmények súlyossága
- Központi idegrendszeri vascularis eltérések (MR)
- Új, ígéretes terápiás lehetőség: IBAT inhibitor
  - pruritus = életminőséget javítja
  - összepesav szintet csökkenti – cholestasis szövődmények javulnak
  - EFS – eseménytelen-túlélés nő
  - TFS – transzplantációmentes túlélés javul!

Köszönöm a figyelmet!



SEMMELWEIS  
EGYETEM 1769