

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VIII

Giugno 2005

numero 6

CONTRIBUTI ORIGINALI - CASI CONTRIBUTIVI

Un caso di sindrome di Alagille

Aurelia Borrelli, M. Teresa Carbone, Antonio Corra

Divisione di Pediatria, Ospedale S.S. Annunziata ASL NA 1.

Indirizzo per corrispondenza: \textbf{Indirizzo}

ALAGILLE SYNDROME: A CASE REPORT

Keywords Alagille syndrome, Prolonged jaundice, Characteristic facies, Case report

Summary Alagille syndrome consists of 5 major features comprising paucity of interlobular bile ducts, characteristic facies, posterior embryotoxon, vertebral defects and peripheral lung stenosis. The authors described the case of a girl who presented, at first clinical examination, prolonged jaundice and characteristic facies including broad forehead, deep-set eyes, prominent nose, and pointed chin. The liver biopsy performed at three months of age showed the characteristic paucity of interlobular bile ducts. She was treated with ursodeoxycholic acid. This report also provides a literature review of Alagille syndrome.

CASO CLINICO

Giunge alla nostra osservazione per “Ipertransaminasemia” una lattantina di tre mesi, terzogenita di una coppia apparentemente sana e non consanguinea, nata alla 40° settimana da una gravidanza normocondotta e parto eutocico, con peso alla nascita di 2170 gr (<5°C), h=47 cm (10 °C), cc=32,5cm (5–10 °C), e nessun problema alla nascita. Nella anamnesi remota si annovera un ricovero all’età di 2 giorni, presso la TIN, per “sospetta sepsi”. In quella occasione, la piccola presentava all’ E.O., una facies insolita con ittero alla cute e alle sclere e un lieve stato di disidratazione. Il fegato debuttava dall’arcata costale di circa 2 cm, era presente un lieve ipertono agli arti superiori con mani serrate “a pugno”. Le feci erano ipocoliche ad intermittenza, le urine erano normali. Gli esami ematochimici di routine evidenziarono un aumento della bilirubina totale 13,2 mg/dl, con bilirubina diretta di 3,06 mg/dl e delle transaminasi: AST 132; ALT 41; risultarono nella norma: l’EAB, l’ammoniemia, gli oligotest, il galattosio, le reazioni sierologiche per la lue (VDRL e TPHA), i Marker dell’epatite A,B,C, il TORCH, gli anticorpi antivaricella e gli esami colturali. La piccola nel corso della degenza fu sottoposta a terapia antibiotica e fototerapia. Venivano inoltre effettuate una visita oculistica che metteva in evidenza diffuse emorragie retiniche, una ecocerebrale che mostrava iperecogenicità delle arterie lenticolostriate, un’ecografia epatobiliare che risultava nella norma a parte una colecisti contratta ma in sede; un’ecorenale che risultava nella norma. Al momento del ricovero la piccola presentava un

P= 4,020gr. 5°C, una h= 56 cm (10°C), una cc=38 cm (> 10°C) e ittero. All’esame obiettivo sono presenti: una “facies caratteristica” con fronte prominente, occhi infossati, ipertelorismo, ponte nasale depresso, mento appuntito, collo corto, orecchie a impianto basso, F.A. ampia; ittero alla cute e alle sclere tendente al verdinico (Figure 1, 2), fegato debordante dall’arcata costale di circa 2 cm, milza nei limiti; cuore: itto in sede, soffio olosistolico 2/6 al mesocardio, masse muscolari ipotrofiche. Gli esami di laboratorio eseguiti: immunoglobuline, profilo epatico, marker dell’epatite A,B,C; profilo coagulativo, V.Wright, TORCH, monotest, alfa1 antitripsina, test del sudore, esami colturali su sangue, urine e feci hanno confermato l’aumento della bilirubina totale, della bilirubina diretta, delle transaminasi (AST= 362, ALT =329) e mostrato l’aumento della gamma GT=788, della fosfatasi alcalina=1165, dell’LDH=669 e del colesterolo=389; l’esame delle urine ha mostrato la presenza di pigmenti biliari e urobilina. In aggiunta vengono effettuate: una visita oculistica ed un fondo oculare, un’ecografia epatobiliare, che danno gli stessi risultati di quelle precedenti. Viene inoltre eseguita una RX del rachide in toto che risulta nella norma e una visita cardiologica con Ecografia che evidenzia:

- 1) Stenosi del ramo sinistro della polmonare
- 2) Persistenza della vena cava superiore sinistra
- 3) Foro ovale pervio

Viene pertanto praticata una biopsia epatica che evidenzia una notevole paucità dei dotti biliari interlobulari. Per paucità duttulare si intende l’assenza dei dotti biliari in più del 50% degli spazi portal, quando almeno 10 di essi sono stati esaminati.

La piccola viene posta in terapia con acido ursodesossicolico alla dose di 20- mg\kg\ die suddivisi in due somministrazioni e a terapia dietetica con Pregestimil latte.

IL PROBLEMA DIAGNOSTICO

Nel nostro caso ci troviamo di fronte ad una patologia caratterizzata da:

- 1) Colestasi neonatale intraepatica (con ittero persistente)
- 2) Caratteristiche facciali
- 3) Anomalie cardiache
- 4) Ritardo di crescita
- 5) Biopsia epatica suggestiva caratterizzata da paucità congenita dei dotti biliari interlobulari

Tale condizione malformativa, a nostro avviso si può far risalire alla sindrome di Alagille.

Com’è noto, tale affezione non è altro che una colestasi intraepatica. “Per colestasi” si intende una ridotta formazione ed escrezione della bile dovuta a lesione dei dotti biliari intra

o extraepatici, o a un danno degli epatociti. Dobbiamo ricordare che il fegato del neonato è particolarmente esposto alla colestasi per l'imaturità delle sue funzioni escrettrici e per la notevole suscettibilità agli insulti virali, batterici o metabolici. Tale colestasi va quindi sospettata in ogni neonato se l'ittero non scompare entro la 2° settimana di vita, se è un ittero a bilirubina coniugata o diretta, se le feci sono acoliche o ipocoliche, se le urine sono scure. La sindrome di Alagille o displasia arterioepatica è una malattia autosomica dominante a penetranza ed espressività variabile spesso si presenta sporadicamente, in alcuni casi è stata descritta una familiarità. Il gene coinvolto è denominato JAG1, l'incidenza è di 1 su 40000.

Sono stati individuati 5 segni maggiori nella forma completa della sindrome:

- 1) Colestasi intraepatica
- 2) Facies particolare (con fronte prominente, occhi infossati, ipertelorismo, ponte nasale piatto, naso dritto e sottile, mento appuntito, collo corto, orecchie a impianto basso, profilo del volto piatto).
- 3) Difetti cardiaci congeniti (la lesione cardiaca è comunemente una stenosi polmonare periferica, ma sono state riportate: tetralogia di Fallot, DIA, coartazione aortica che possono rappresentare il problema principale).
- 4) Anomalie vertebrali (vertebre a farfalla per permanente fusione dell'arco vertebrale anteriore, fusione di costole) a carico delle estremità: falangi distali accorciate, inoltre, osteoporosi e rachitismo resistente alla vit D.
- 5) Embriotoxon oculare posteriore che rappresenta un segno patognomico presente nel 15% dei casi. Si tratta di un'afezione congenita dell'occhio nella quale il margine della cornea è opaco. L'esame con la lampada a fessura mostra inspessimento della linea di Schwalbe. Si possono inoltre avere strabismo e complicanze a carico della retina: atrofia, corioritinite. Tali affezioni potrebbero essere il risultato di una insufficienza di vitamine liposolubili consecutiva alla malattia epatobiliare.

Anomalie associate con minore frequenza sono: ritardo di crescita, interessamento renale (nefropatia tubulare o glomerulare) nel 10% dei casi, gradi diversi di ritardo psicomotorio e sessuale, splenomegalia, sordità, voce high-pitched (voce acuta).

L'associazione tra S. di Alagille e displasia caudale e S. di Alagille e protoporfirina eritropoietica sono state riportate. E' stata inoltre osservata una notevole variabilità nella gravità clinica tra i pazienti affetti. Il 10-15% dei pazienti con sindrome di Alagille presenta cirrosi. La severità della colestasi dopo il periodo neonatale è variabile. L'ittero può sparire o restare lieve ed essere compatibile con una vita quasi normale. Spesso migliora durante la 2° decade di vita. L'uso dell'acido ursodesossicolico può migliorare i sintomi e permettere di rimandare il trapianto ad un'età in cui eseguirlo presenta minore difficoltà e la terapia successiva al trapianto comportare un numero minore di effetti collaterali negativi. Complicanze descritte con maggiore frequenza nell'adulto sono: insufficienza epatica, pancreatite, carcinoma

epatocellulare; quest'ultima complicanza sarebbe legata alla persistente colestasi.

Nei casi più gravi, l'ittero persiste e peggiora, il prurito è incontrollabile, la crescita è severamente compromessa, le articolazioni ricoperte da xantomi, e la qualità di vita è pessima. In questi casi l'unica terapia è il trapianto. In letteratura il 20-25% dei pazienti con S. di Alagille è candidato al trapianto epatico, tali dati sono sovrastimati poiché, forniti dagli stessi centri di trapianto.

DISCUSSIONE

Nel 1° anno di vita la facies dei pazienti con S. di Alagille potrebbe non essere distintiva, ma se sono presenti le caratteristiche facciali menzionate, la disfunzione epatica e, in particolare l'ipoplasia dei dotti biliari (come nella nostra paziente), la diagnosi può essere fatta precocemente. Secondo Sokol e altri le caratteristiche facciali presenti in pazienti con S. di Alagille potrebbero non essere caratteristiche dismorfiche primarie ma secondarie alla presenza della colestasi. La presenza di caratteristiche facciali tipiche in pazienti con lieve malattia epatica e gli studi dei parenti di pazienti con S. di Alagille che hanno caratteristiche facciali tipiche come unici segni clinici sono contro questa ipotesi. E' stata anche descritta una S. di Alagille senza coinvolgimento epatico ma con le tipiche caratteristiche facciali.

E' stato riportato che la S. di Alagille è dovuta a delezione del braccio corto del cromosoma 20. Alcuni Autori hanno suggerito che la variabilità nelle manifestazioni fenotipiche potrebbe essere dovuta ad una delezione di materiale cromosomico di varia entità tra i differenti casi. Alcuni casi riportati presentano delezione cromosomica del 20 con punto critico sulla regione p11.2; altri casi presentano delezione cromosomica del 20 col punto critico che interessa la regione p11.22 p12.2 o la regione p11.23 e p12.1 o la regione p 11.13 p 11.2. Nella nostra paziente e nei suoi familiari sono stati avviati studi genetici molecolari ma a tutt'oggi non si hanno ancora risultati. E' stato ipotizzato che la S. di Alagille costituisca un altro esempio di sindromi genetiche contigue. L'incidenza della delezione del 20 p nella sindrome di Alagille è così grande che lo spettro fenotipico di quelle senza delezioni visibili non è ancora conosciuto. Studi genetici molecolari di pazienti con una delezione con o senza spettro della S. di Alagille, e analisi di linkage in casi familiari caratterizzeranno senz'altro meglio il difetto fondamentale. In opposizione a quanto detto alcuni Autori ipotizzano che la Sindrome di Alagille sarebbe causata da un difetto nel metabolismo o nel trasporto di acidi biliari nelle cellule epatiche o canalicoli biliari. L'associazione tra S. di Alagille e displasia caudale non può essere considerata come evento casuale ma come un'estesa alterazione che interesserebbe il mesoderma assiale infatti alcune caratteristiche della S. di Alagille sembrano essere manifestazioni di un difetto mesodermale in quanto cuore e colonna vertebrale si sviluppano dal mesoderma analogamente alle anomalie presenti nella displasia caudale. L'associazione inoltre documenta la variabilità nell'espressione di questa condizione. La S. di Alagille è stata descritta anche associata alla protoporfiria eritropoietica.

L'analisi cromosomica ha mostrato anche in questo caso una delezione cromosomica con punto critico che interessa la regione p 11.23 p 12.2.

La presenza di carcinoma epatocellulare nei bambini con S. di Alagille e in un paziente adulto con tale sindrome ma senza cirrosi è stato messo in relazione alla colestasi cronica ma una spiegazione alternativa potrebbe essere la perdita di eterozigosi per un gene. Il gene per la sindrome di Alagille risiederebbe sul braccio corto del cromosoma 20.

CONTRIBUTO

Il contributo di questo caso clinico è di due ordini:

- 1) far conoscere una sindrome rara quale quella di Alagille che è collocata nel gruppo delle sindromi con fisionomia sui generis, ritardo di crescita, cardiopatia (displasia caudale, protoporfiria eritropoietica)
- 2) contribuire con la presentazione di questo caso ad un migliore inquadramento della sindrome.

Bibliografia di riferimento

1. Mueller RF. The Alagille syndrome (arteriohepatic dysplasia) J Med Genet. 1987;24(10):621-6.
2. Legius E, Fryns JP, Eyskens B, Eggermout E, Desmet V, etc. Alagille Syndrome (arteriohepatic dysplasia) and del (20) (p11.2) Am J Med Genet. 1990;35(4):532-5.
3. Anad F, Burn J, Matthews D, Cross I, Davison BCC, Mueller R, Sands M, Lillington DM, Eastham E. Alagille Syndrome and deletion of 20 p. J Med Genet 1990;27:729-737
4. Watson GH, Miller V Arteriohepatic dysplasia Familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease. Arch Dis Child 1973;48:459-66
5. Alagille D, M. Odièvre, M. Gautier, J.P.Dommergues. Hepatic ductural hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur. J Pediatr 1975;86:63-71
- 6 Alagille syndrome associated with caudal dysplasia sequence.
6. Rodriguez JJ, Rivera T, Palacios J. Alagille Syndrome associated with caudal dysplasia sequence. Am J Med Genet 1991;40:61-64
7. Teebi AS, Krishna Murthy DS, Ismail EAR, Redha AA. Alagille Syndrome with de novo del (20) (p11.2). Am J Med Genet 1992;42:35-38
- 8) Henriksen NT, Langmark F, Sorland SJ, Fausa O, Landaas S, Aagaenæs O. Hereditary cholestasis combined with peripheral pulmonary stenosis and other anomalies. Acta Paediatr Scand 1977;66:7-15
- 9) Kocoshis SA, Cottrill CM, O'Connor WN, Haugh R, Johnson GL, Noonan JA. Congenital heart disease, butterfly vertebrae, and extrahepatic biliary atresia: A variant of arteriohepatic dysplasia? J Pediatr. 1981;99(3):436-9.



Figura 1

Figura 2

