

Síndrome de Alagille

**Tema: Dia Nacional de Conscientização sobre a
Síndrome de Alagille**

Dra. Elisa de Carvalho

Gastroenterologista Pediátrica

Doutora em Ciências da Saúde

Chefe do Serviço de GastroHepato do Hospital da Criança de Brasília

Diretora Clínica do HCB

Professora Titular do Centro Universitário de Brasília

Secretária do Departamento de Gastroenterologia SBP

Síndrome de Alagille

Importante



*Uma jornada de conhecimento, empatia e
união de esforços para transformar vidas*

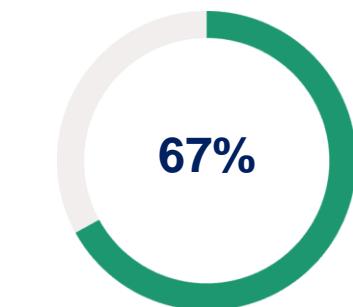
Síndrome de Alagille

Tema Importante

Pacientes com Síndrome de Alagille frequentemente necessitam de transplante de fígado.



Vandriel SM, et al. Hepatology. 2023;77(2):512–529
Murillo Perez CF. The Global ALagille Alliance Study. Poster presented at EASL 2023



Anomalias Cardíacas



Impacto na Qualidade de Vida

Desafios Diários

- Prurido intenso e incapacitante que prejudica o sono e o bem-estar
- Crescimento e desenvolvimento prejudicados
- Hospitalizações frequentes
- Medicações complexas

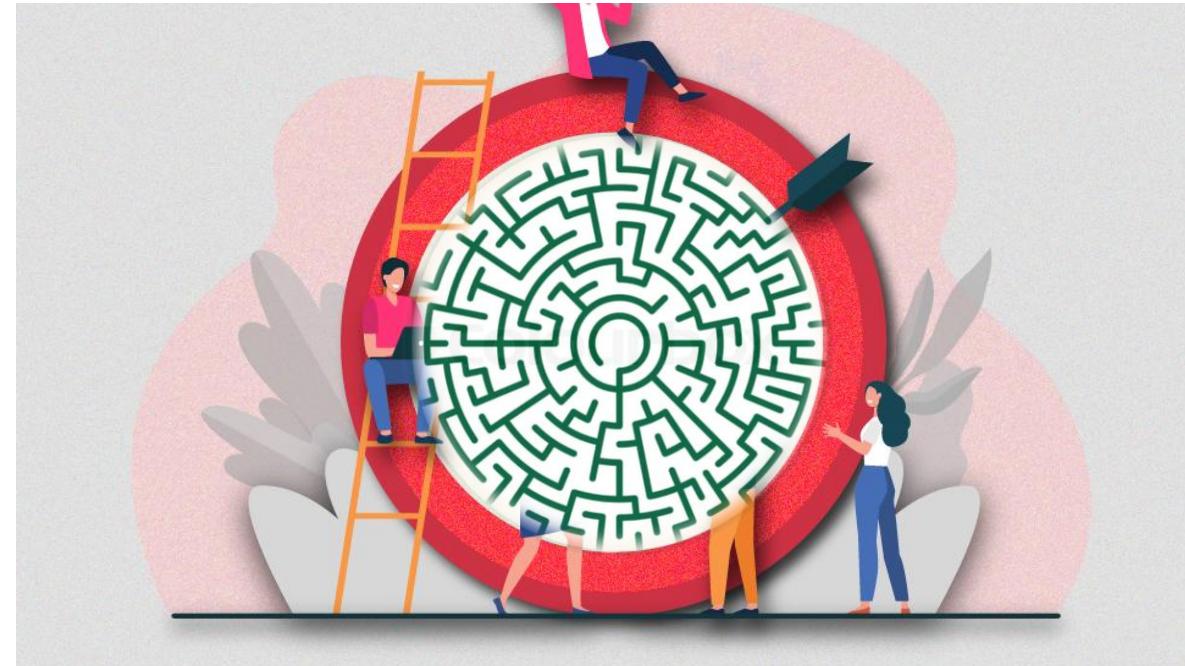
Síndrome de Alagille



**Doenças raras: acometem até 65 pessoas em cada 100 mil
1,3 pessoa para cada 2.000 indivíduos (OMS)**

Síndrome de Alagille: doenças hepáticas raras

**Desafio
inicial:
diagnóstico
assertivo
PRECOCE**



Caso Real: Diagnóstico Tardio

Apresentação Inicial

Lactente com colestase neonatal e infecção confirmada por **citomegalovírus (CMV)**

1

Progressão da Doença

Atraso no tratamento específico resultou em agravamento das **complicações hepáticas** e identificação tardia de **anomalias cardíacas graves**

2

3

4

Diagnóstico de Síndrome de Alagille foi postergado por meses, com **foco exclusivo no tratamento da infecção viral**

Consequências

Necessidade de transplante hepático, com risco cirúrgico aumentado pelas comorbidades

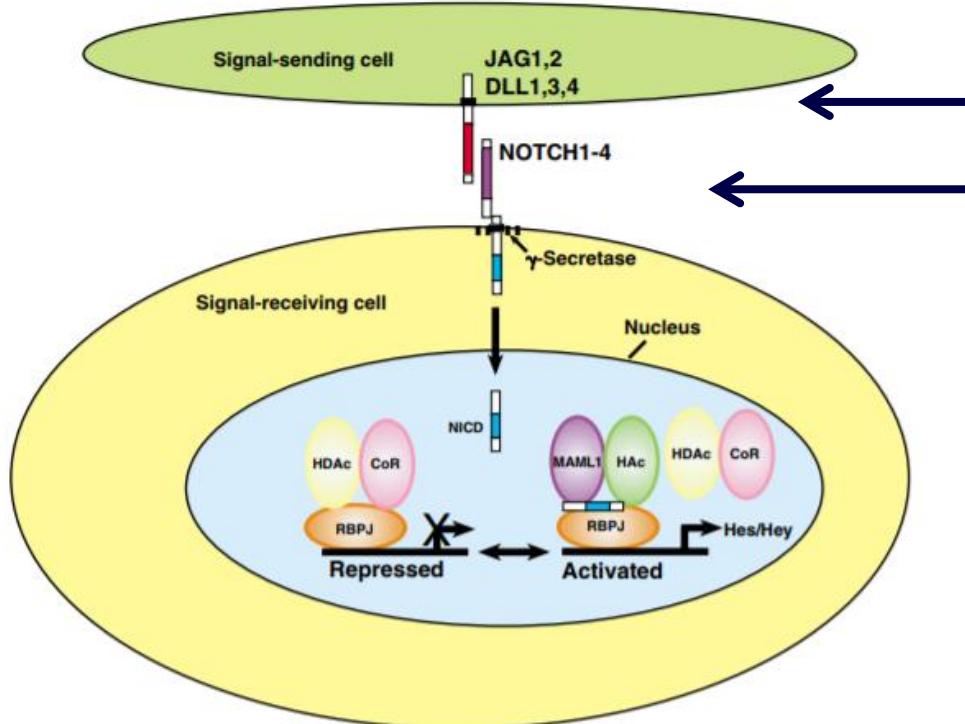
Este caso ilustra a importância em divulgar os conhecimentos e propiciar o diagnóstico precoce

Comprendendo a Síndrome de Alagille

Síndrome de Alagille

Genética

Via da sinalização do Notch



Regula: desenvolvimento dos ductos intrahepáticos, estruturas craniofaciais, cardíacas, coluna, rim e vasos sanguíneos.

JAG1

94,3%

Cromossomo 20p12.2

Codifica a proteína Jagged 1

Ligante para os receptores Notch

NOTCH2

2,5%

Cromossomo 1p12-p11

Codifica um dos receptores do Notch

Não caracterizada do ponto de vista molecular: 3,2%

Herança autossômica dominante

Expressividade variável

Alto grau de penetrância

Herdadas: 30% a 50%

De novo: 50 a 70%

> 500 mutações patogênicas

1: 30.000–50.000 nascidos vivos

Gilbert MA et al. Alagille syndrome: Genetics and Functional Models. *Curr Pathobiol Rep.* 2017 S; 5(3): 233–241

Kamath BM et al Systematic review: the epidemiology, natural history and burden of Alagille syndrome. 2018

Síndrome de Alagille

Doença multissistêmica

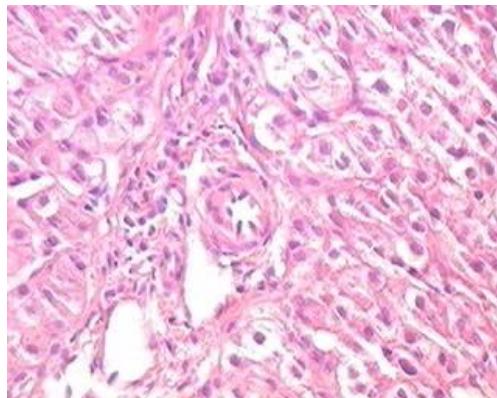
Manifestações clínicas

Síndrome de Alagille

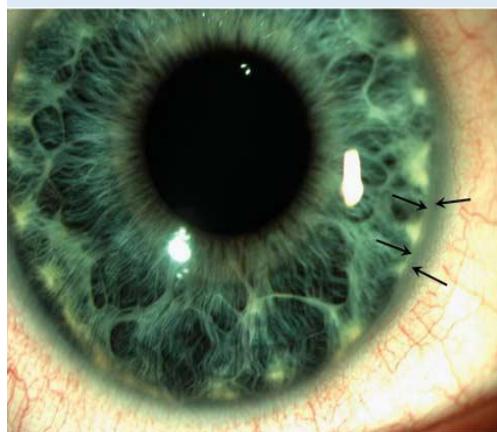
Manifestações clínicas



Alterações renais



Colestase
Ductopenia intra-hepática

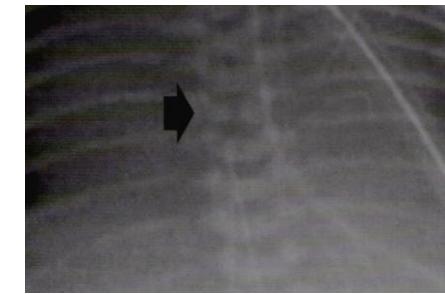


Embriotóxon

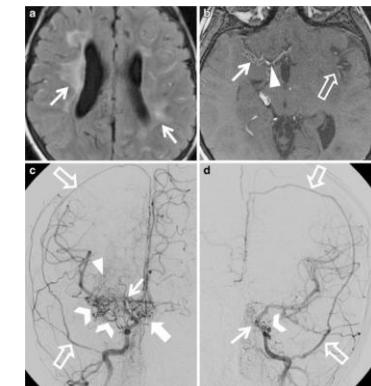


Fácies característico:
Fronte proeminente, olhos
aprofundados e com hipertelorismo
moderado, nariz em sela com a
extremidade arredondada e mandíbula
pequena com queixo pontiagudo, que
dão à face uma aparência triangular.

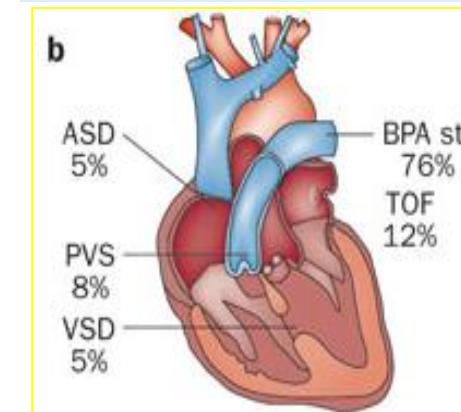
3 de 7: características maiores



Alterações esqueléticas
Vértebra em borboleta



Alterações cardíacas



Alterações cerebrovasculares

Síndrome de Alagille: Critérios diagnósticos

Critérios maiores	Frequência	Descrição
Facies característica	70-98%	Fronte proeminente, olhos com implantação funda, hipertelorismo, raiz nasal plana, nariz estreito e ponta nasal mais volumosa, queixo pontiagudo e proeminente, o que dá um aspecto triangular a face.
Hepáticas	75-100%	Rarefação dos ductos biliares interlobulares (ductopenia intrahepática) e hipoplasia da árvore biliar extra-hepática. Pode evoluir com carcinoma hepatocelular.
Cardiopatia	85-98%	Estenose da artéria pulmonar periférica, atresia pulminar, defeitos do septo atrial e/ou ventricular, tetralogia de Fallot e persistência do canal arterial.
Anomalias esqueléticas	33-87%	Vértebra em borboleta, hemivertebra, espinha bífida oculta, aumento da distância interpeduncular e encurtamento do rádio, ulna e falanges.
Anomalias oftalmológicas	56-88%	Embriotóxon posterior, pupilas ectópicas, retinopatia pigmentar, coriorretinopatia e presença de nervo óptico drusen (com calcificação).
Anomalias renais	19-73%	Rins displásicos, rins multicísticos, rim ectópico, acidose tubular renal, lipidose glomerular e pelve renal bífida.
Alterações vasculares	4-38%	Aneurismas de vasos intracranianos, arteropatia oclusiva intracraniana progressiva (Moyamoya), aneurismas de vasos intra-abdominais, estenose da artéria renal e estenose da aorta abdominal.

Há uma variação considerável no curso clínico da Síndrome de Alagille.



Sinal clínico importante: colestase hepática

**Icterícia persistente
Prurido intenso**

Síndrome de Alagille

**Critérios diagnósticos:
Com e sem o estudo molecular**

Síndrome de Alagille: Critérios diagnósticos

Variante patogênica <i>JAG1 ou NOTCH2</i>	História familiar de Síndrome de Alagille	Número de características clínicas da Síndrome de Alagille
Identificado	Presente	Qualquer um ou nenhum
Identificado	Não (caso índice)	Pelo menos 01
Não identificado ou não pesquisado	Presente	02 ou mais
Não identificado ou não pesquisado	Não (caso índice)	03 ou mais

Característica clínicas incluem: ductopenia e/ou colestase, alterações cardíacas, renais, oculares ou esqueléticas, anomalias vasculares ou eventos algum evento vascular e fácies características.

Ayoub MD, Bakhsh AA, Vandriel SM, Keitel V, Kamath BM. Management of adults with Alagille syndrome.

Hepatol Int. 2023 Oct;17(5):1098-1112.

Síndrome de Alagille

História natural: follow up

Assintomático
Oligossintomático

Cardiopatias graves

Insuficiência renal

Vasculopatias

Insuficiência hepática
Necessidade de TxH
Óbito

Gravidade variável

Doenças hepáticas raras



Diagnóstico estabelecido: ponto de virada

Montar a orquestra: equipe multidisciplinar



**Os pais e cuidadores:
fazem parte da equipe!**

**Associações de pacientes:
São parceiros cruciais no cuidado!**

Qual o perfil das crianças Brasileiras portadoras da Síndrome de Alagille?



Síndrome de Alagille No cenário Brasileiro

Brazilian Alagille Syndrome Study (BASS): Results of a multicenter observational study



Elisa de Carvalho, Gilda Porta, Irene kazue Miura , Eleonora DT Fagundes, Adriana MA De Tommaso, Cristina H Targa Ferreira, Cibele DF Marques, Eliene N Oliveira, Aline F Freitas, Adriana Porta M Hirschfeld, Natascha S Sandy, Melina U Melere, Renata OS Pugliese, Leticia H C Lopes, Jussara MC Maia, Raquel B Pinto, Isadora de Carvalho Trevizoli, Renata BPM Seixas, Maria Angela B Brandão, Ana Cristina V de Melo, Carolina S Silva, Luiza S Nader, Alexandre R Ferreira, Maria Tereza Guiotti, Roberta V Alcântara, Leonardo R Resende, Bruno PR Rocha, Nilza M M Perin, Adriana T Rodrigues, Luciana Rodrigues da Silva, Themis Reverbel da Silveira.

Brazilian Pediatric Hepatology Study Group

JPGN Reports. 2024; 5(S3): 627/342, S255

Brazilian Alagille Syndrome Study (BASS)

Results

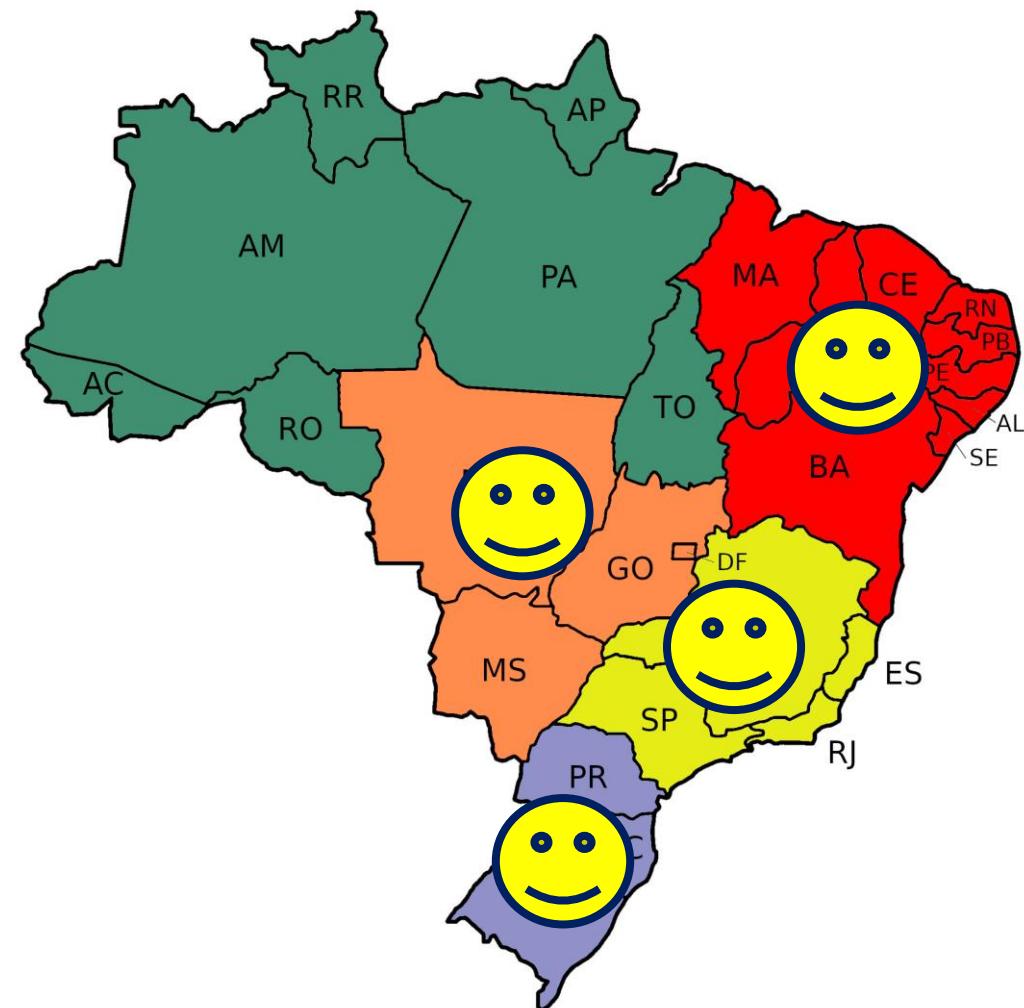
n = 120 children

From various regions of Brazil were included

Male: 52.5% (n = 63)

Female: 47.5% (n = 57)

	n	Mean	Median	Standard Deviation	Minimum	Maximum	Interquartile Range
Age at diagnosis (months)	120	17.8	6.5	27.4	1.0	153.0	15.5
Current age (months)	120	107.8	106.5	64.5	6.0	348.0	90.5
Follow-up time (months)	120	90.0	88.5	61.3	4.0	273.0	92.8



Clinical features for 120 Brazilian children with Alagille syndrome

It is important to note that the manifestations were more frequently related to cholestatic disease rather than liver failure or portal hypertension.



The most common clinical feature observed was the characteristic facial appearance, present in **89.1% (n = 107)** of the study population.



This was followed by jaundice, pruritus, neonatal cholestasis, and excoriations.

Jaundice: 87.5% (n = 105)

Pruritus: 85.0% (n = 102)

Neonatal cholestasis: 79.2% (n = 95)

Abrasions: 65% (n = 76)

Xanthomas were observed in 33.7% (n=39)

Other findings included

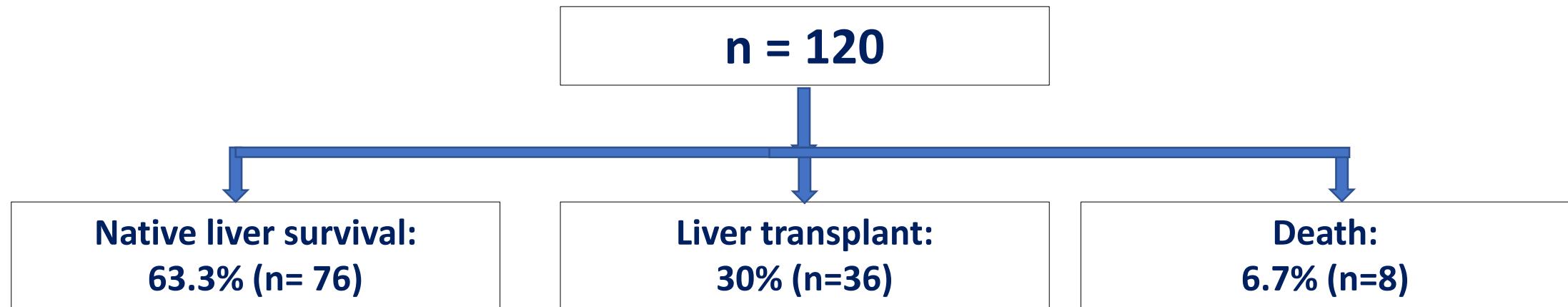
Hepatomegaly: 58.8% (n=70)

Splenomegaly: 49.2% (n=58)

Pale stools : 46.6% (n=55)

Renal anomaly (any): 21.2% (n=25)

Rate of native liver survival and competing events (liver transplantation or of death)



	n	Mean	Median	Standard Deviation	Minimum	Maximum	Interquartile Range
Age at Ltx (months)	36	43.9	40.0	27.6	8.0	151.0	37.0
Age at death (months)	8	90.8	61.5	79.4	10.0	220.0	149.8

The native liver survival rate was 63.3%.
Thirty percent of patients underwent liver transplantation, with a median age of 40 months.
6.7% of patients progressed to death, with a median age of 61.5 months at the time of the event.

		Native Liver	Transplant /Death	Total	P*	OR	95% CI
Sex	Male	n 43	19	62			
	Female	n 31	25	56	0,131	1,825	0,858 - 3,881
Jaundice	No	n 14	0	14			
	Yes	n 61	44	105	0,002	-	-
Neonatal cholestasis	No	n 18	7	25			
	Yes	n 58	37	95	0,359	1,640	0,625 - 4,308
Pruritus	Absent	n 11	3	14			
	Mild to moderate	n 31	16	47	0,293	-	-
Acholia	Severe	n 31	24	55			
	No	n 43	20	63			
Xanthomas	n 31	24	55	0,252	1,665	0,785 - 3,531	
	Yes	n 56	43,6	100,0			
Hepatomegaly	Absent	n 59	18	77			
	Mild to moderate	n 14	16	30	<0,001	-	-
Splenomegaly	Severe	n 11	8	9			
	No	n 41	8	49			
Diarrhea	n 34	36	70	<0,001	5,426	2,227 - 13,225	
	Yes	n 48	51,4	100,0			
Deafness	No	n 51	9	60			
	Yes	n 23	35	58	<0,001	8,623	3,568 - 20,843
Neurological symptoms	No	n 85,0	15,0	100,0			
	Yes	n 39,7	60,3	100,0			
Characteristic facies	No	n 71	41	112			
	Yes	n 4	2	6	1,000	0,866	0,152 - 4,935
Excoriations	No	n 76	40	116			
	Yes	n 0	2	2	0,125	-	-
Renal abnormalities	No	n 65,5	34,5	100,0			
	Yes	n 0	100,0	100,0			
Portal hypertension	No	n 63	30	93			
	Yes	n 12	13	25	0,100	2,275	0,928 - 5,579
Liver cirrhosis	No	n 58	36	94			
	Yes	n 15	7	22	0,632	0,752	0,280 - 2,021
Hepatocellular carcinoma	No	n 68,2	31,8	100,0			
	Yes	n 11	1	12			
Total	No	n 91,7	8,3	100,0	0,054	7,108	0,885 - 57,097
	Yes	n 65	42	107			
	No	n 60,7	39,3	100,0			

* Teste Qui-quadrado de Pearson.

Brazilian Alagille Syndrome Study (BASS): Regarding predictors of native liver survival



Clinical perspective



Jaundice and severe xanthomas are significantly correlated with the need for liver transplantation or death.

Predictors of NLS: In the context of Lab tests

		Native Liver	Transplant or death	Total	P*	OR	95% CI
Direct bilirubin (mg/dL) - highest value >6	No	n 40	3	43	<0.001	18,222	5,147 - 64,513
	Yes	% 93,0	7,0	100,0			
Direct bilirubin (mg/dL) - highest value >10	No	n 51	11	62	<0.001	8,053	3,401 - 19,069
	Yes	% 82,3	17,7	100,0			
Total cholesterol (mg/dL) >300	No	n 26	6	32	0.016	3,405	1,255 - 9,236
	Yes	% 81,3	18,8	100,0			
Total cholesterol (mg/dL) >500	No	n 42	33	75	<0.001	6,769	2,796 - 16,836
	Yes	% 56,0	44,0	100,0			
AST (U/L) >300	No	n 55	15	70	<0.001	2,030	0,886 - 4,648
	Yes	% 78,6	21,4	100,0			
Number of times AST >5x normal	No	n 30	11	41	0.018	3,938	1,250 - 12,398
	Yes	% 73,2	26,8	100,0			
ALT (U/L) >300	No	n 43	32	75	1,000	1,059	0,499 - 2,247
	Yes	% 57,3	42,7	100,0			
Number of times ALT >5x normal	No	n 21	4	25	0.018	3,938	1,250 - 12,398
	Yes	% 84,0	16,0	100,0			
GGT (U/L) >300	No	n 52	39	91	0.567	1,548	0,454 - 5,276
	Yes	% 57,1	42,9	100,0			
Number of times GGT >5x normal	No	n 33	19	52	1,000	1,059	0,499 - 2,247
	Yes	% 63,5	36,5	100,0			
APRI >1	No	n 41	25	66	0,742	1,414	0,346 - 5,783
	Yes	% 62,1	37,9	100,0			
Total	No	n 15	6	21	0,742	1,414	0,346 - 5,783
	Yes	% 71,4	28,6	100,0			
Number of times APRI >1	No	n 59	37	96	1,0250	1,278 - 82,222	0,454 - 5,276
	Yes	% 61,5	38,5	100,0			

* Teste Qui-quadrado de Pearson.

Patients with

Direct bilirubin > 6 mg/dL

Times increased risk of LT or death

18.2 (p < 0.001, CI95% = 5.1 – 64.5)

Total cholesterol: >300 mg/dL

3.4 (p = 0.016, CI95% = 1.3 – 9.2)

AST >5 NL

3.9 (p = 0.018, CI95% = 1.2 – 12.4)

APRI >1

10.2 (p = 0.013, CI95% = 1.3 – 82.2)

LT: liver transplantation

The predictors included direct bilirubin levels greater than 6 mg/dL, which were associated with an 18.2-fold increased risk of requiring a liver transplant or death.

Cholesterol levels above 300 mg/dL raised this risk by 3.4 times, while aspartate aminotransferase (AST) levels exceeding five times the upper limit of normal increased the risk by 3.9 times. Additionally, an APRI score above 1 correlated with a 10.2-fold increased risk.

Discussion

Comparing the data from this study with those from the GALA study:

Brazilian Alagille Syndrome Study

GALA study, Vandriel et al. 2022.

Regarding facial characteristics

Characteristic facies: 89.9%

Characteristic facies: 90%

Almost identical

Other features

Pruritus: 85.0%

Pruritus: 74%

Neonatal cholestasis: 79.2%

Neonatal cholestasis: 85%

Xanthomas: 33.7%

Xanthomas: 24%

Renal anomaly (any): 21,2%

Renal anomaly (any): 39%

Similar results

Native liver survival

Native liver survival: 63.3%

Surviving to adulthood with NL: 40%

Biggest difference

Influence of longer follow?

Predictors of NLS

Predictors of NLS: DB < 6 mg/dl

Predictors of NLS: TB < 5.0 mg/dl

DB Vs. TB

Brazilian Alagille Syndrome Study (BASS): Results of a multicenter observational study

Conclusions

In this Brazilian cohort of Allagile Syndrome, the main clinical manifestations included:

- ◆ Characteristic facial features
- ◆ Jaundice
- ◆ Pruritus

The native liver survival rate was 63.3%.

Brazilian Alagille Syndrome Study (BASS): Results of a multicenter observational study

Conclusions

Higher rates of native liver survival were associated with:

- ◆ Direct bilirubin levels below 6 mg/dL
- ◆ Cholesterol levels below 300 mg/dL
- ◆ AST levels less than five times the upper limit of normal
- ◆ APRI score of less than 1

There is a need to establish a national registry for Brazilian patients and to follow a standardized protocol for diagnostic and therapeutic practices, which is currently being organized.

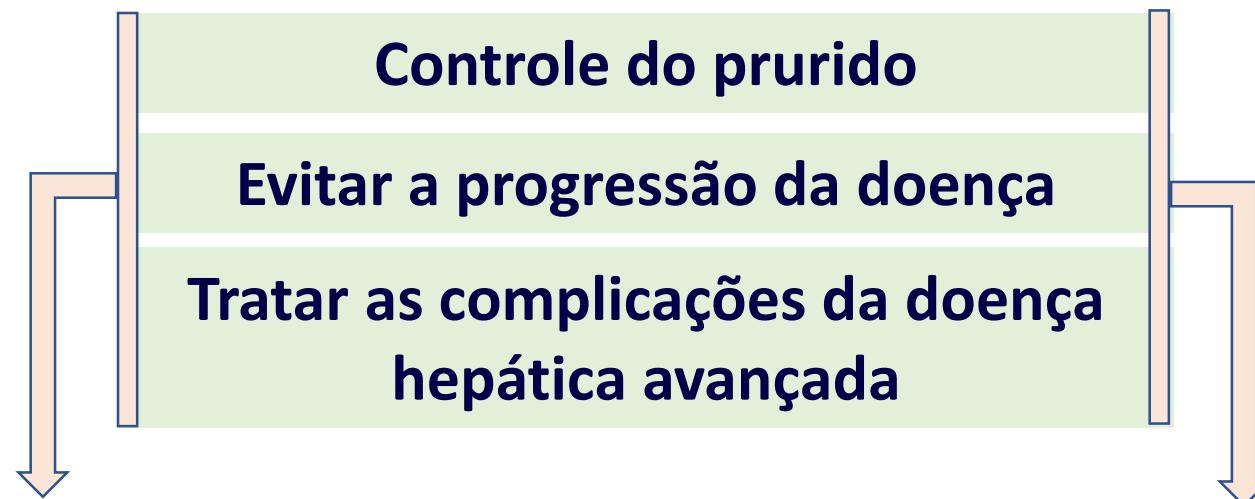
Doenças hepáticas raras: tratamento



A Gestão da Complexidade

Tratamento

Objetivos da terapia



Suporte nutricional

Fármacos

Tratamento cirúrgico

Transplante hepático

Doenças hepáticas raras: Síndrome de Alagille



Nosso papel como especialistas: mais que médicos

Nossa responsabilidade transcende o consultório.

Clínico Fornecer cuidado baseado nas melhores evidências disponíveis

Pesquisador Contribuir com busca de novos conhecimentos

Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: Results from the GALA study

Elevated Serum Bile Acids Predict Poor Liver Outcomes in Children With Alagille Syndrome: Results From the GALA Study Group

Brazilian Alagille Syndrome Study (BASS): Results of a multicenter observational study

Registros de Pacientes (IPEC)

Educador Divulgar conhecimentos

Documento pela Sociedade Brasileira de Pediatria

Doenças hepáticas raras: Síndrome de Alagille



Doenças hepáticas raras: Síndrome de Alagille

**Raro é o diagnóstico.
Rara é a doença.
Não são raros:
a coragem, a esperança e o amor!**



**Obrigada!
draelisadecarvalho@gmail.com**

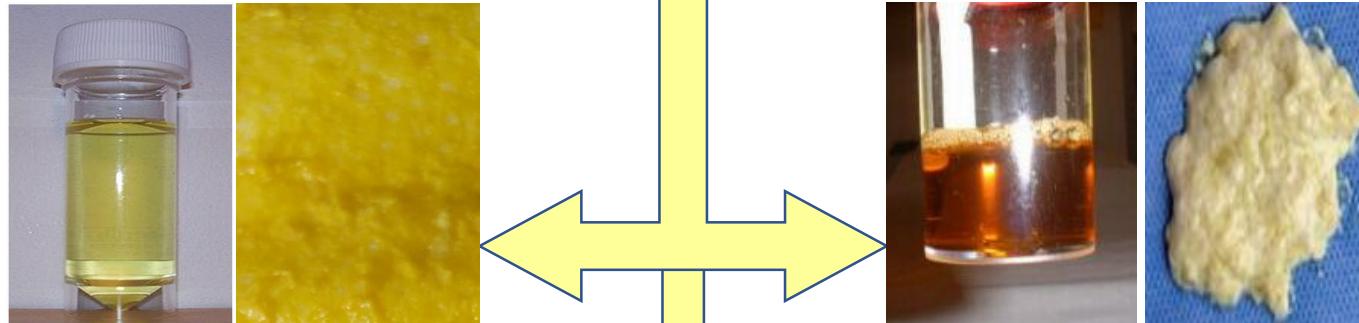
Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

^{*}Rima Fawaz, [†]Ulrich Baumann, [‡]Udeme Ekong, [§]Björn Fischler, ^{||}Nedim Hadzic,
[¶]Cara L. Mack, [#]Valérie A. McLin, ^{**}Jean P. Molleston, ^{††}Ezequiel Neimark,
^{‡‡}Vicky L. Ng, and ^{§§}Saul J. Karpen

JPGN 2017;64: 154–168



1. Avaliar: cor das fezes e urina



Cor das fezes e urina: faz parte do exame clínico da criança icterica.

2. Duração:

Icterícia com idade \geq 14 dias de vida, solicitar: hemograma, BTF e reticulócitos.

Todo RN ou lactente que apresente BD $>$ 1.0 mg/dL (17umol/L), merece investigação diagnóstica.

Síndrome de Alagille: Em resumo ...

A Síndrome de Alagille é um distúrbio autossômico dominante, multissistêmico, incluindo ductopenia intra-hepática.

As mutações *NOTCH2* são associadas com manifestações extra-hepáticas em menor frequência, incluindo o fáceis característico, o que traz um alerta para o diagnóstico.

Prurido: importante manifestação com impacto na qualidade de vida.

Principais indicações do TxH: prurido intratável acentuado e doença hepática terminal.

Novas opções terapêuticas: Maralixibate e odevixibate (inibidores do IBATs).