

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***

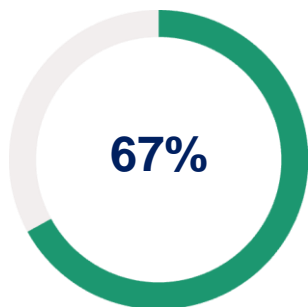
Síndrome de Alagille

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

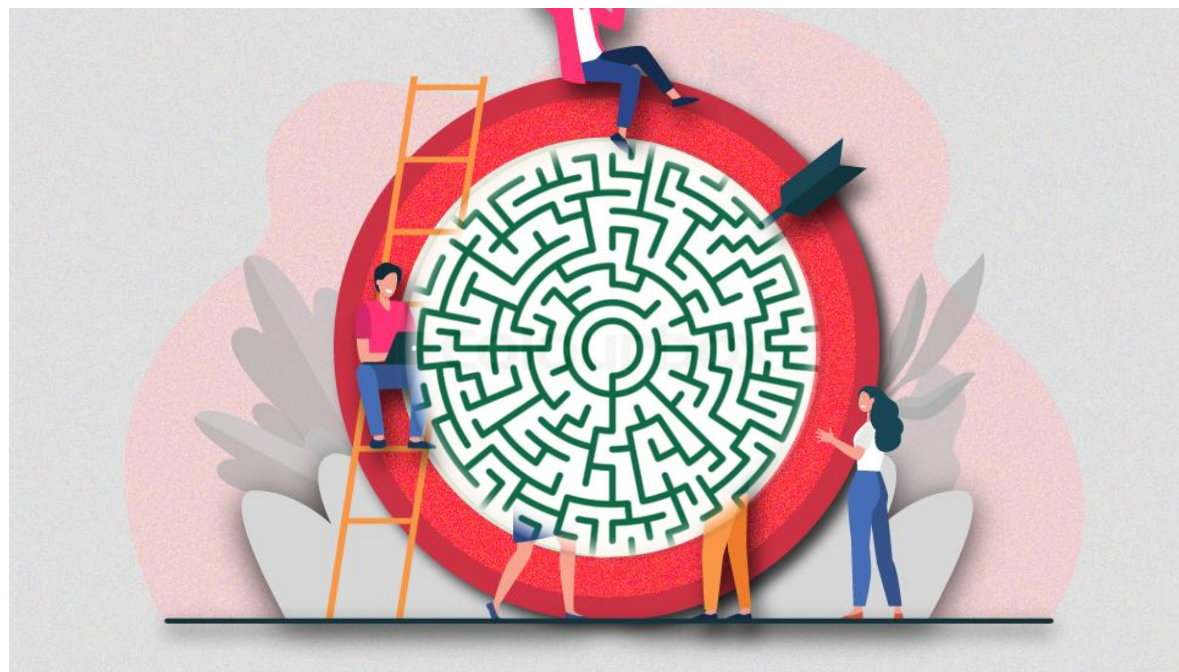
Síndrome de Alagille



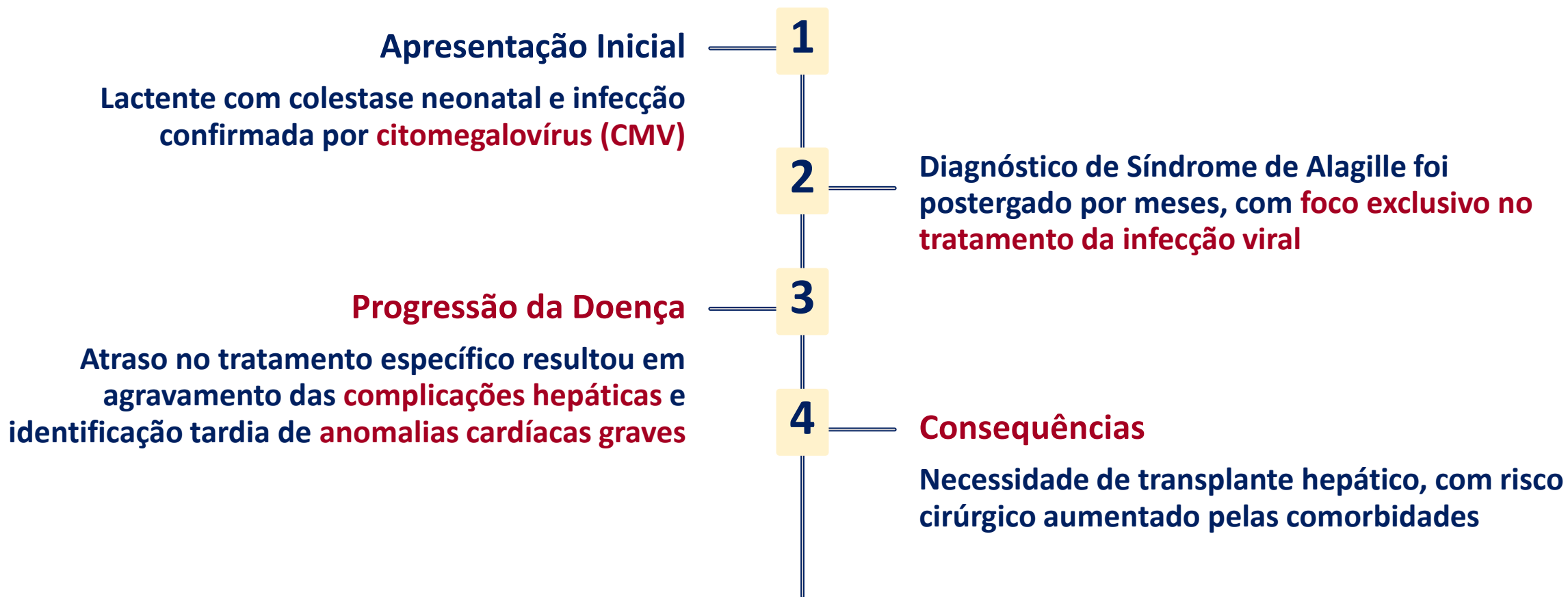
**Doenças raras: acometem até 65 pessoas em cada 100 mil
1,3 pessoa para cada 2.000 indivíduos (OMS)**

Síndrome de Alagille: doenças hepáticas raras

**Desafio
inicial:
diagnóstico
assertivo
PRECOCE**



Caso Real: Diagnóstico Tardio



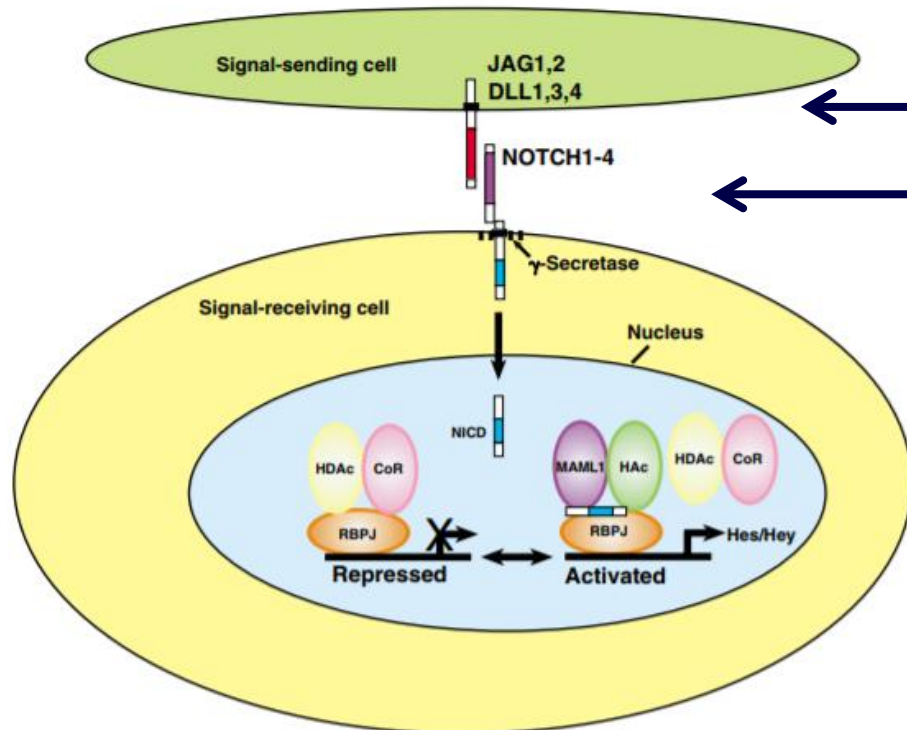
Este caso ilustra a importância em divulgar os conhecimentos e propiciar o diagnóstico precoce

Compreendendo 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

Síndrome de Alagille

Doença multissistêmica

Manifestações clínicas

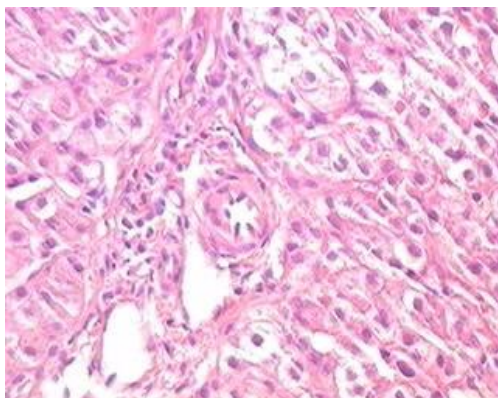
Síndrome de Alagille

Manifestações clínicas

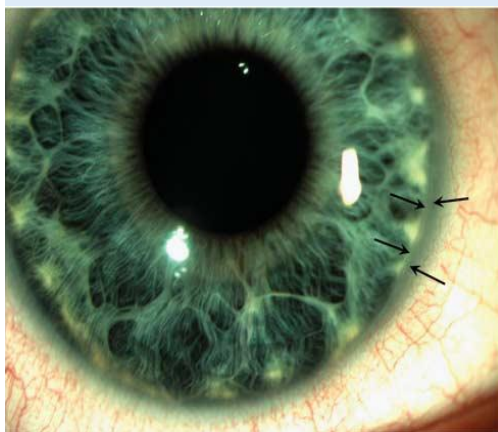
3 de 7: características maiores



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.

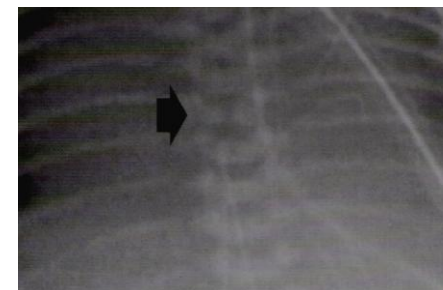


Colestase
Ductopenia intra-hepática



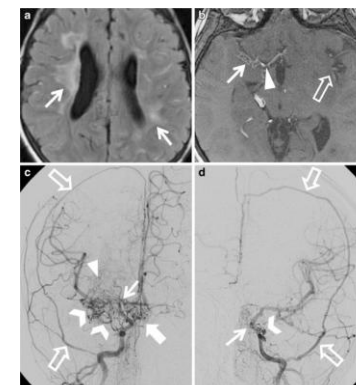
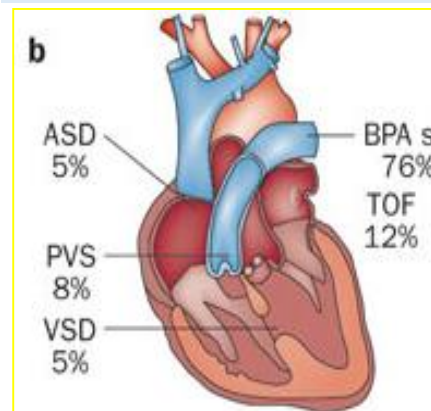
Embriotóxon

Alterações renais



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.
Cardiopatias	85-98%	Estenose da artéria pulmonar periférica, atresia pulmonar, defeitos do septo atrial e/ou ventricular, tetralogia de Fallot e persistência do canal arterial.
Anomalias esqueléticas	33-87%	Vértebra em borboleta, hemivértebra, 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, lipídose 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</i> ou <i>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, Cibeles 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)

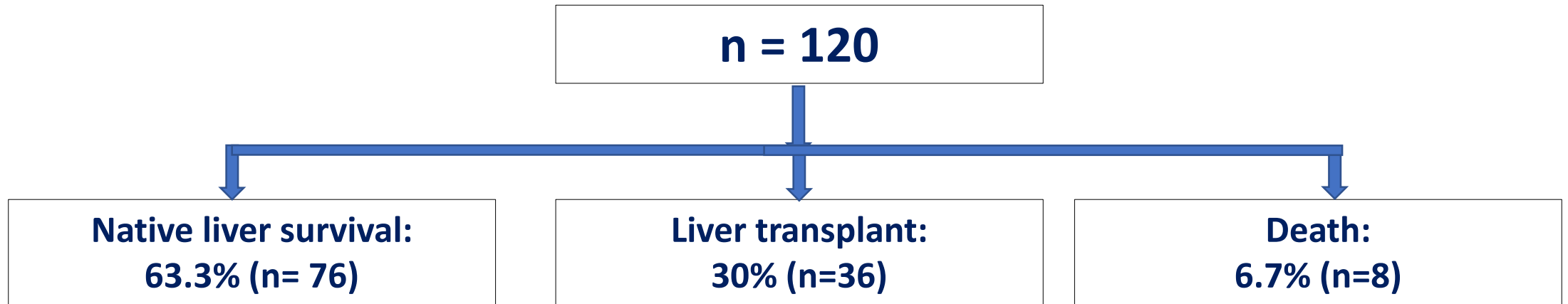


Xanthomas were observed in **33.7% (n=39)**

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	0,131	1,825	0,858 - 3,881
		%	69,4	30,6	100,0			
		n	31	25	56			
	Female	n	55,4	44,6	100,0			
		%						
		n	14	0	14			
Jaundice	No	n	100,0	0,0	100,0	0,002	-	-
		%						
		n	61	44	105			
	Yes	n	58,1	41,9	100,0			
		%						
Neonatal cholestasis	No	n	19	7	25	0,359	1,640	0,625 - 4,308
		%	72,0	28,0	100,0			
		n	58	37	95			
	Yes	n	61,1	38,9	100,0			
		%						
Pruritus	Absent	n	11	3	14	0,293	-	-
		%	78,6	21,4	100,0			
		n	31	16	47			
		%	66,0	34,0	100,0			
		n	31	24	55			
	Mid to moderate	n	56,4	43,6	100,0			
		%						
		n	43	20	63			
		%	68,3	31,7	100,0			
		n	31	24	55			
Achoia	Yes	n	56,4	43,6	100,0			
		%						
		n	59	18	77			
		%	76,6	23,4	100,0			
		n	14	16	30			
Xanthomas	Mid to moderate	n	46,7	53,3	100,0	<0,001	-	-
		%						
		n	1	8	9			
		%	11,1	88,9	100,0			
		n	41	9	49			
Hepatomegaly	No	n	83,7	16,3	100,0	<0,001	5,426	2,227 - 13,225
		%						
		n	34	36	70			
		%	48,6	51,4	100,0			
		n	51	9	60			
Splenomegaly	No	n	85,0	15,0	100,0	<0,001	8,623	3,568 - 20,843
		%						
		n	23	35	58			
		%	39,7	60,3	100,0			
		n	41	112	153			
Diarrhea	No	n	71	36,6	100,0	1,000	0,866	0,152 - 4,935
		%						
		n	4	2	6			
		%	66,7	33,3	100,0			
		n	76	40	116			
Deafness	No	n	65,5	34,5	100,0	0,125	-	-
		%						
		n	0	2	2			
		%	0,0	100,0	100,0			
		n	58	36	94			
Neurological symptoms	No	n	61,7	38,3	100,0	0,632	0,752	0,280 - 2,021
		%						
		n	15	7	22			
		%	68,2	31,8	100,0			
		n	11	1	12			
Characteristic facies	No	n	91,7	8,3	100,0	0,054	7,108	0,885 - 57,097
		%						
		n	65	42	107			
		%	60,7	39,3	100,0			
		n	34	7	41			
Excoriations	No	n	82,9	17,1	100,0	0,002	4,146	1,636 - 10,511
		%						
		n	41	35	76			
		%	53,9	46,1	100,0			
		n	63	30	93			
Renal abnormalities	No	n	67,7	32,3	100,0	0,100	2,275	0,928 - 5,579
		%						
		n	12	13	25			
		%	48,0	52,0	100,0			
		n	70	44	114			
Portal hypertension	No	n	61,4	38,6	100,0	0,084	-	-
		%						
		n	6	0	6			
		%	100,0	0,0	100,0			
		n	76	43	119			
Liver cirrhosis	Não	n	63,9	36,1	100,0	0,367	-	-
		%						
		n	0	1	1			
		%	0,0	100,0	100,0			
		n	76	44	120			
Hepatocellular carcinoma	Não	n	63,3	36,7	100,0	-	-	-
		%						
		n	60	42	102			
		%	58,8	41,2	100,0			
		n	60	42	102			

* 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

Patients with

Times increased risk of LT or death

Direct bilirubin > 6 mg/dL

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

			Native Liver	Transplant or death	Total	P*	OR	95% CI
Direct bilirubin (mg/dL) - highest value >6	No	n	40	3	43			
		%	93,0	7,0	100,0			
	Yes	n	30	41	71			
		%	42,3	57,7	100,0	<0,001	18,222	5,147 - 64,513
Direct bilirubin (mg/dL) - highest value >10	No	n	51	11	62			
		%	82,3	17,7	100,0			
	Yes	n	19	33	52			
		%	36,5	63,5	100,0	<0,001	8,053	3,401 - 19,069
Total cholesterol (mg/dL) >300	No	n	26	6	32			
		%	81,3	18,8	100,0			
	Yes	n	42	33	75			
		%	56,0	44,0	100,0	0,016	3,405	1,255 - 9,236
Total cholesterol (mg/dL) >500	No	n	55	15	70			
		%	78,6	21,4	100,0			
	Yes	n	13	24	37			
		%	35,1	64,9	100,0	<0,001	6,769	2,796 - 16,836
AST (U/L) >300	No	n	30	11	41			
		%	73,2	26,8	100,0			
	Yes	n	43	32	75			
		%	57,3	42,7	100,0	0,110	2,030	0,886 - 4,648
Number of times AST >5x normal	No	n	21	4	25			
		%	84,0	16,0	100,0			
	Yes	n	52	39	91			
		%	57,1	42,9	100,0	0,018	3,938	1,250 - 12,398
ALT (U/L) >300	No	n	33	19	52			
		%	63,5	36,5	100,0			
	Yes	n	41	25	66			
		%	62,1	37,9	100,0	1,000	1,059	0,499 - 2,247
Number of times ALT >5x normal	No	n	15	6	21			
		%	71,4	28,6	100,0			
	Yes	n	59	37	96			
		%	61,5	38,5	100,0	0,461	1,568	0,559 - 4,401
GGT (U/L) >300	No	n	10	4	14			
		%	71,4	28,6	100,0			
	Yes	n	63	39	102			
		%	61,8	38,2	100,0	0,567	1,548	0,454 - 5,276
Number of times GGT >5x normal	No	n	7	3	10			
		%	70,0	30,0	100,0			
	Yes	n	66	40	106			
		%	62,3	37,7	100,0	0,742	1,414	0,346 - 5,783
APRI >1	No	n	12	1	13			
		%	92,3	7,7	100,0			
	Yes	n	48	41	89			
		%	53,9	46,1	100,0	0,013	10,250	1,278 - 82,222
Total		n	60	42	102			
		%	58,8	41,2	100,0			

* Teste Qui-quadrado de Pearson.

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 Alagille 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.

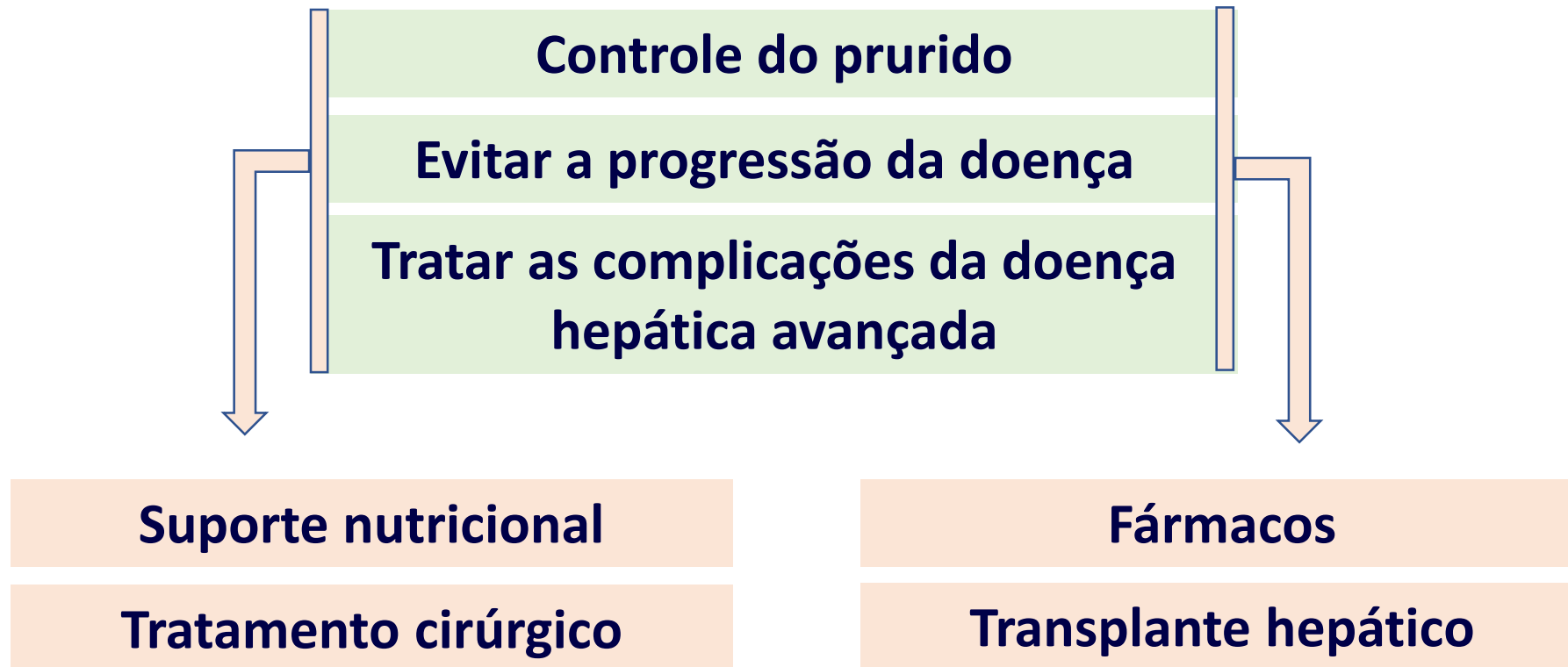
Doenças hepáticas raras: tratamento



A Gestão da Complexidade

Tratamento

Objetivos da terapia



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

Políticas públicas

Pesquisas clínicas



Serviços com cuidados
interdisciplinares

Novos horizontes

Diagnóstico Revolucionário

Terapias Transformadoras

Cuidado Inovador

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 Fischer, ^{||}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



Urina clara Fezes coradas



Colúria

Acolia

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

2. Duração:

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

Todo RN ou lactente que apresente BD > 1.0 mg/dL (17 μ mol/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 fácies 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).