

# گزارش یک مورد نشانگان آلاژیل

\*دکتر شهره ملک‌نژاد (M.D.) - دکتر مونا مشرف (MD)

\*نویسنده مسئول: رشت، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، بیمارستان ۱۷ شهریور

E mail: maleknejadshohreh@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله: ۹۰/۸/۲۵ تاریخ پذیرش: ۹۰/۱۱/۹

## چکیده

مقدمه: نشانگان آلاژیل یا کاستی مجاری صفراوی داخل کبدی همراه بوده و تظاهر بالینی مختلفی دارد. این بیماری نادر با شیوع یک در صد هزار نفر و بیشتر به علت جهش در ژن JAG1 یا NOTCH2 بروز می‌کند. معیار تشخیصی آن بر اساس کاهش یا نبودن مجاری صفراوی داخل کبدی در بیوپسی کبد همراه با سه یا بیش از ۵ معیار مازور زیر است: کلتاز مزمن، درگیری قلبی، درگیری چشمی (امبریوتوکسین خلفی)، ناهنجاری مهره و چهره خاص.

معرفی مورد: این مقاله به بررسی بیماری می‌پردازد که در سن ۱۵ ماهگی به علت تأخیر رشد مورد بررسی قرار گرفته بود و در نهایت به علت وجود آنزیم های کبدی بالا و الگوی کلتاز و درگیری قلبی به صورت تنگی پولمونر و درگیری مهره در رادیوگرافی ستون مهره‌ها و امبریوتوکسین خلفی در چشم و کاهش مجاری صفراوی در بیوپسی کبد (۴ معیار مازور) برای وی تشخیص نشانگان آلاژیل داده شد. با این تشخیص و درمان با کپسول اوردوزوکسی کولیک اسید (ursodiol) بهبود خوب در عملکرد کبدی و رشد وی بوجود آمد.

نتیجه‌گیری: در هر بیمار با بروز زردی و درگیری قلبی همزمان باید به تشخیص آلاژیل هم توجه کرد و بررسی‌های تکمیلی در این مورد انجام داد، چون تظاهر این بیماری بسیار متفاوت بوده و از درگیری شدید قلبی - کبدی که منجر به مرگ می‌شود تا موارد تحت بالینی متفاوت است.

**کلید واژه‌ها:** تنگی دریچه سرخرگ ریوی / سندرم آلاژیل / کلتاز

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره بیست‌ویکم شماره ۸۴، صفحات ۸۷-۸۳

## مقدمه

دچار هیپوپلازی، بینی تیز و بلند، هیپرتلوریسم، چشم‌های فرورفته و گوش‌های برجسته (۶) بیمار مورد بررسی در این مقاله پسر شیرخوار ۱۵ ماهه‌ای است که علت مراجعه وی تأخیر رشد بود ولی در نهایت نشانگان آلاژیل برای وی تشخیص داده شد.

**گزارش مورد:** بیمار پسر شیرخوار ۱۵ ماهه‌ای که به علت FTT بررسی شد. وی در ۱۵ ماهگی وزن ۷/۵ کیلوگرم، دور سر ۴۲ سانتی‌متر و قد ۷۳ سانتی‌متر داشت که همگی زیر صدک پنجم بود.

در معاینه مختصری زردی در اسکلا دیده می‌شد. از نظر وضعیت چهره، پیشانی پهن، چشم‌های فرورفته و چانه کوچک داشت. در سمع قلب سوفل سیستمی ۲/۶ در قسمت چپ فوقانی جناغ شنیده می‌شد. سایر معاینه‌ها طبیعی بود. در خانوادگی وی بیماری خاصی وجود نداشت و پدر و مادر وی سالم و غیرمنسوب بودند. تظاهر مشابه از نظر چهره در مادر بیمار نیز وجود داشت که بررسی‌های لازم برای وی انجام شد که همگی طبیعی بودند.

در سال ۱۹۷۳ واتسون و میلر ۹ نوزاد با آسیب کبدی و تنگی دریچه پولمونر را گزارش کردند. سپس، در سال ۱۹۷۵ آلاژیل و همکاران چندین بیمار با هیپوپلازی مجاری کبدی و تظاهرات همراه آن را به عنوان نشانگان آلاژیل معرفی کردند. (۱)

نشانگان آلاژیل (Bile Duct Paucity Syndrome) یا کاستی مجاری صفراوی داخل کبدی، مولتی سیستمی و با تظاهر بالینی مختلف است. شیوع آن تقریباً یک در صد هزار نفر بوده و بروز آن در هر دو جنس مساوی است. (۱ و ۲) توارث بیماری به صورت اتوزوم غالب با نفوذ متغیر و اکثراً به علت جهش یا حذف در ژن JAG1 بوده و به تازگی موتاسیون در ژن NOTCH2 هم در این بیماری گزارش شده است. (۳ و ۴) معیار تشخیصی نشانگان آلاژیل براساس کاهش یا فقدان مجاری صفراوی داخل کبدی در بیوپسی کبد همراه با ۳ یا بیشتر از ۵ معیار مازور است (۵): کلتاز مزمن، درگیری قلبی، درگیری چشمی (امبریوتوکسین خلفی)، آنومالی مهره و چهره خاص (صورت مثلثی، پیشانی پهن، چانه تیز، آرواره کوچک

پزشکی نیز توصیه شد.

### بحث و نتیجه‌گیری

نشانگان آلاژیل اتوزوم غالب بوده و با نفوذ متغیر با ۵ تظاهر اصلی کلستاز مزمن، درگیری قلبی، درگیری چشمی، آنومالی مهره و چهره خاص است. درگیری کلیوی، تاخیر رشد جسمی و ذهنی، خونروی داخل جمجمه، نارسایی پانکراس و...، تظاهر کمتر شایعی هستند.

تشخیص این نشانگان بر اساس کاستی مجاری صفراوی در بیوپسی کبد همراه با حداقل ۳ از ۵ معیار ماژور یا ۲ معیار ماژور با سابقه خانوادگی مثبت یا حتی یک معیار ماژور در صورت نقص در ژن JAG1 است.(۲)

تظاهر بالینی حتی در یک خانواده هم بسیار متفاوت بوده و از درگیری شدید قلبی و کبدی که منجر به مرگ می‌شود تا موارد تحت بالینی متفاوت است.

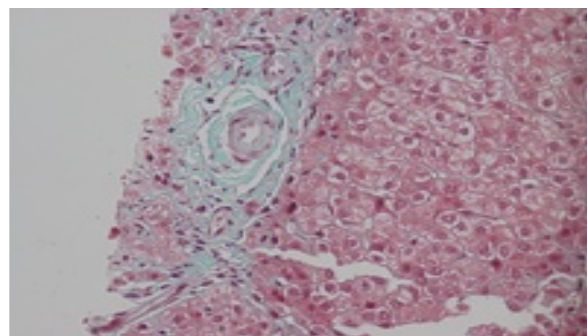
کاهش مجاری صفراوی در بیوپسی کبد مهم‌ترین تظاهر نشانگان آلاژیل است که علت آن به خوبی شناخته‌نشده ولی احتمالاً جهش در ژن JAG1 منجر به نقص در تکامل و شاخه‌شدن مجاری صفراوی طی رشد و تکامل کبد می‌شود.(۲) علائم اکثر بیماران در سال اول زندگی ظاهر می‌شود. ابتلای کبد از کلستاز خفیف تا شدید متفاوت است.

شایع‌ترین تظاهر این بیماری سופل قلبی و اکترآ ناشی از تنگی پولمونر است ولی سایر درگیری‌های قلبی مثل تترالوژی فالو، کوآرکتاسیون آئورت، دکستروکاردی، ASD، VSD، PDA و تنگی آئورت هم ممکن وجود داشته باشد(۷) که در این بیمار شایع‌ترین نوع یعنی تنگی پولمونر وجود داشت.

درگیری کبدی و کلستاز مزمن که منجر به هیپرکلسترولمی می‌شود می‌تواند باعث تظاهر پوستی به صورت زردی، خارش و گزانتوم شود. حتی بروز کبودی‌های گسترده هم به عنوان اولین تظاهر بیماری گزارش شده است.(۹و۸)

آنومالی مهره شایع‌ترین آسیب اسکلتی در این سندرم است و اکثراً به صورت مهره بال پروانه‌ای و نقص رشد مهره بوده و بروز آن در مهره‌های T6-T9 شایع‌تر است. سایر آنومالی‌ها به صورت کوتاهی انگشتان، کوتاهی اولنا، آنومالی لگن و دنده‌ها، رادیوآولنار سینواستوزیس، اسکولیوز و... هم گزارش

در آزمایش‌های انجام شده افزایش میزان آنزیم‌های کبدی (AST:777- ALT:853- ALP:5200) و Bil GGT(372) و (T.Bil: 3.8 -D.Bil: 3.5) و LDH (550) وجود داشت. عملکرد کلیه، آزمایش ادرار و بررسی‌های متابولیک از جمله آمونیاک سرم و کروماتوگرافی اسیدهای آمینه خون طبیعی بود. شاخص‌های هپاتیت نیز منفی بود. بررسی لیپیدهای خون افزایشی نشان نداد. در سونوگرافی شکم ارگانومگالی گزارش نشد. در اکوکاردیوگرافی تنگی محیطی ریوی وجود داشت. باتوجه به آنزیم‌های کبدی بسیار بالا، درمان و پیگیری شد. در بازبینی دوره‌ای آنزیم‌های کبدی و ALP مختصری کاهش یافت ولی همچنان بالاتر از حد طبیعی بود و به همین دلیل بیوپسی کبد انجام شد که گزارش آن، Paucity of Portal Tract با نسبت مجاری صفراوی داخل لبولی به پورت ۰/۲ به نفع آلاژیل بود (تصویر ۱). بررسی‌های تکمیلی برای تائید تشخیص انجام شد.



تصویر ۱: نمونه بیوپسی کبد کاهش مجاری صفراوی را نشان می‌دهد.

در رادیوگرافی ستون مهره‌ها وی اسپوندیلولیزی در L5 و در معاینه چشم امبریوتوکسین خلفی و اکستروفی کوریورتین دو طرفه وجود داشت. به این ترتیب تشخیص نشانگان آلاژیل با وجود ۴ معیار ماژور (کاهش مجاری صفراوی داخل کبدی در بیوپسی کبد همراه با کلستاز مزمن، درگیری قلبی، درگیری چشمی و ناهنجاری مهره) برای بیمار داده شد. بیمار با کپسول اورسودزوکسی کولیک اسید و ویتامین‌های محلول در چربی و روغن MCT درمان شد که در پی‌گیری‌های بعدی بهبود چشمگیری در عملکرد کبد نشان داد و رشد و تکامل وی نیز در حد مطلوبی افزایش یافت. به علت علامتدار نبودن از نظر قلبی، برای وی داروی خاصی تجویز نشد و فقط توصیه شد ۶ ماه یک‌بار ویزیت شود. ویزیت سالانه چشم

شده‌اند. (۱۰ و ۱۱ و ۱۲)

در این بیمار نیز تجویز اورسودتوکسی کولیک اسید با افزایش جریان صفرا و ترشح اسیدهای صفراوی، باعث بهبود رشد، تکامل، عملکرد کبد و کاهش آنزیم های کبدی شد.

پیش‌آگهی طولانی مدت نشانگان آلاژیل متفاوت است و بستگی به شدت آسیب کبد و قلب دارد. تقریباً تمام موارد مرگ زودرس ناشی از بیماری قلبی است در حالی که مرگ و میر دیررس آن ناشی از عوارض کبدی و خونروی داخل جمجمه ناشی از آسیب رگ‌ها و سکنه یا اختلال انعقاد است. (۲)

اندیکاسیون پیوند کبد شامل نارسایی مزمن کبدی، هیپرتانسیون پورت مقاوم به درمان، اختلال کیفیت زندگی، تاخیر رشد، گزانتوم وسیع و خارش مقاوم است. (۱۷-۱۵) در بیماران با ابتلای کبدی و ایکنتر و درگیری قلبی همزمان باید در کنار سایر تشخیص‌ها مثل آترزی مجاری صفراوی داخل کبدی، به فکر نشانگان آلاژیل هم بود و بررسی‌های تکمیلی جهت تائید تشخیص انجام داد چون تظاهر این نشانگان بسیار متفاوت بوده و از ابتلای شدید قلبی- کبدی که منجر به مرگ می شود تا موارد تحت بالینی متفاوت است.

تاخیر رشد به عنوان تظاهراتی از سندرم آلاژیل در ۵۰ تا ۹۰ درصد بیماران گزارش شده‌است. علت آن دقیقاً مشخص نیست ولی احتمالاً به علت دریافت ناکافی کالری، اسهال با دفع چربی ناشی از آسیب کبد و پانکراس و سوجذب چربی و ویتامین‌ها و نقص اولیه در ژن JAG1 باشد. (۲، ۵، ۱۳) در این بیمار نیز تظاهر اولیه این بیماری به صورت زردی و نارسایی رشد بود.

در مطالعه بر ۹۲ بیمار با نشانگان آلاژیل کاهش مجاری صفراوی در بیوپسی کبد در ۸۵ درصد موارد، کلستاز در ۹۶ درصد، سופل قلبی در ۹۷ درصد، مهره بال پروانه ای در ۵۱ درصد، امبریوتوکسین خلفی در ۷۸ درصد و چهره خاص در ۹۶ درصد بیماران وجود داشت. (۱۴)

برای درمان این بیماران ویتامین‌های محلول در چربی باید تامین شوند. در صورت هیپرلیپیدمی تجویز کلستیرامین موثر است. برای خارش این بیماران می‌توان از هیدروکسی‌زین استفاده کرد. تجویز کلسترامین و ریفامپین هم در کاهش خارش ناشی از افزایش اسیدهای صفراوی موثر است (۱).

## منابع

- Scheimann A. Alagille Syndrome. Available from: [Http://Emedicine.Medscape.Com/Article/926678-Overview](http://Emedicine.Medscape.Com/Article/926678-Overview), Access Date: Dec 30, 2010.
- HUANG Xiao-Lei, CHEN Jie, MA Ming, WANG Pei-Xin. A 9-Year-Old Chinese Boy with Alagille Syndrome. Chinese Medical Journal 2007; 120(10): 941-942.
- Fu-Bang Li, Jie Chen, Jin-Dan Yu, Et Al. A Chinese Girl Molecularely Diagnosed with Alagille Syndrome. World J Pediatr 2010; 6(3):278-280.
- Mc Daniell R, Warthen DM, Sanchez-Lara PA, et al. NOTCH2 Mutations Cause Alagille Syndrome, A Heterogeneous Disorder of the Notch Signaling Pathway. Am J Hum Genet 2006; 79:169-173.
- Kamath BM, Krantz ID, Spinner NB. Alagille Syndrome. In: Pagon RA, ed. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington; 1993-2008. Available from: [Http://www.genetests.org](http://www.genetests.org). Accessed April 10, 2008.
- Mo-Kiu Lau, Chin-Ming Jeng, Wen-Yu Lee, Et Al. Alagille Syndrome : A Case Report. Chin J Radiol 1998; 23(2):61-63.
- Hyosup Shim, Chanil Park, Soon Il Kim, et al. Alagille Syndrome, A Case Report. the Korean Journal of Pathology 2004; 38:56-59.
- Sengapta S, Das JK, Gangopadhyay A. Alagille Syndrome with Prominent Skin Manifestations. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2005; 71:119-121.
- Ukarapol N, Wongsawasdi L, Sittiwangkul R. A Case Report: Alagille Syn. J Med Assoc Thai 2000; 83: 451-4.
- Sanderson E, Newman V, Haigh SF, Et Al. Vertebral Anomalies in Children with Alagille Syndrome: An Analysis of 50 Consecutive Patients. Pediatr Radiol 2002; 32:114-119.
- Przkara R, Schmitz A, Perlick L, Et Al. Butterfly Vertebra And Scoliosis :Alagille Synd. Z Orthop Ihre Grenzgeb 2002; 140: 182-184.
- Ryan R S, Myckatyn S O, Reid G D, Munk P. Alagille Syn: Case Report with Bilateral Radioulnar Synostosis And A Literature Review. Skeletal Radiol 2003; 32:489-491.
- Rovner AJ, Schall JI, Jawad AF, Et Al. Rethinking Growth Failure in Alagille Synd: The Role of Dietary

Intake And Steatorrhea. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35:495-502.

14. Emerick KM, Rand EB, Goldmunts E, Et Al. Features of Alagille Synd in 92 Patients: Frequency and Relation to Prognosis. Hepatology 1999; 29:822-9.

15. Piccoli DA. Alagille Synd. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Et Al. Liver Disease in Children. 2<sup>nd</sup> Ed. Philadelphia : Lippincott Williams And Wilkins, 2001:327-342.

16. Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O. Outcome Of Liver Disease In Children With Alagille Syn: A Study Of 163 Patients. Gut 2001; 49:431-435.

17. Englert C, Grabhorn E, Burdelski M, Ganschow R. Liver Transplantation in Children with Alagille Syn: Indications and Outcome. Pediatr Transplant 2006; 10:154-158.

# Alagille Syndrome: A Case Report

\*Malaknejad Sh.(M.D)<sup>1</sup>- Moshref M.(M.D)<sup>1</sup>

\*Corresponding Address: 17 Shahrivar Hospital, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, IRAN

E-mail: maleknejadshohreh@yahoo.com

Received: 16/Nov/2011 Accepted: 29/Jan/2012

---

## Abstract

**Introduction:** Alagille syndrome is a syndrome associated with decreased number of intrahepatic bile ducts, and various manifestations. The incidence rate is approximately 1 in 100000 births. It is an autosomal dominant disease with variable expression and is caused by mutation in JAG1 or NOTCH2 genes. To make a diagnosis of alagille syndrome, a positive liver biopsy and the presence of three of the following symptoms are usually required: liver symptoms, heart abnormalities, skeletal abnormalities, posterior embryotoxon, typical facial features.

**Case report:** We report a 15 month old infant with failure to thrive and increased liver enzyme and cholestasis with peripheral ps and vertebral anomaly and posterior embryotoxon in eye with paucity of intrahepatic bile ducts in liver biopsy, so Alagille syndrome was diagnosed with positive liver biopsy and four major criteria. Then, he was treated with Ursodeoxycholic acid capsule and improved in liver function, growth and development.

**Conclusion:** Alagille syndrome should be considered in patients with hepatic and cardiac involvement, because features in Alagille syndrome are various and some children may present with life threatening conditions whereas others may be subclinical cases.

**Key words:** Alagille Syndrome/ Cholestasis/ Pulmonary Valve Stenosis

---

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 84, Pages: 83-87