

Çocukluk Çağı Kolestazında Alagille Sendromu ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Verileri

Elif Özalkaya*, Tanju Özkan**, Gülin Erdemir***, Sema Aydoğdu****

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzm.Dr.

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Doç.Dr.

*** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzm.Dr.

**** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalı, Prof.Dr.

İlk olarak 1969'da Alagille ve arkadaşları idiopatik safra kanal azlığı olan hastalarda klinik bulguların benzer olduğunu saptamışlar ve diğer aile bireylerinde de bu paternin olduğunu bulmuşlardır (1). Watson ve Miller 1975'de kardiyak hastalığı ve safra yollarında azalma olan çocuklarda sendromik yüz özellikleri tanımlamışlardır (2). Bu tarihten sonra safra yollarının azlığı ile giden hastalıklar sendromik ve nonsendromik olarak ayrılmıştır. Sendromik formda kalp, böbrek, kemik bulguları ve tipik yüz özellikleri eşlik eder ve bu antitedeki en önemli özellik safra kanallarında azalmanın olmasıdır. Son zamanlarda birçok hastalığın moleküler ve infeksiyöz temelleri anlaşıldığından nonsendromik safra yollarında azalma ile görülen hastalık tanımı artık kullanılmamaktadır. Sendromik safra yollarında azalma terimi ise 'arteriohepatik displazi, intrahepatik displazi, bilier hipoplazi, intrahepatik bilyer disgenesi ve Watson-Alagille sendromu' olarak isimlendirilmiş, günümüzde ise kardiyak, hepatik ve genetik bulgulara göre Alagille sendromu olarak adlandırılmıştır (3). İnsidansı 1/100.000 olarak bildirilmektedir (4).

Genetik

20p12 bölgesinde lokalize olan Jagged1 geni Alagille Sendromu ile ilişkili bulunmuştur. İlk olarak Lii ve arkadaşları sıçanlarda bu geni haritalanmış ve mutasyonu 4 Alagille Sendromu tanılı ailede göstermişlerdir (5,6,7). Jagged 1 mutasyonu AS'lu hastalarda Krantz ve arkadaşları tarafından %69, Crosnier ve arkadaşları tarafından %63 saptanmış (8,9), daha sonra 300'den fazla AS hastasından oluşan bir seride, Jagged1 genindeki mutasyonlar, hastaların yaklaşık % 70'inde bulunmuştur (10). Jagged 1 proteini Notch 2 reseptörü için yüzey ligandıdır. İntrasellüler sinyal yolunda rol alır ve embriyogenez sırasında hücre diferansiyasyonun-

da görevlidir (11,12,13) Jagged 1'deki mutasyon normal proteinin aktivitesini inhibe eden mutant proteinin oluşmasına neden olur. Mutant proteinler glikoziledir, hücre yüzeyinde bulunmazlar. Bu nedenle Notch sinyal yolunda bozukluğa neden olurlar. Tüm bunlar Alagille sendromu patogenezindeki fonksiyonel safra yolu yetersizliğini açıklamaktadır (13,14,15,16). Ancak mutasyona asemptomatik bireyler veya biliyer atrezi gibi diğer karaciğer patolojilerinde rastlanabileceği gibi Alagille Sendromu olan bazı hastalar mutasyon göstermeyebilir (17,18). Notch yolundaki mutasyondan etkilenen diğer organlar kalp, böbrek, beyin ve karaciğer, göz ve pankreas (20).

Klinik Bulgular

1) Hepatik Bulgular: Olgular genellikle ilk 6 ayda semptomatik olurlar. En sık görülen klinik tablo orta ya da şiddetli derecede kolestazdır. Hepatomegali %93-%100, splenomegali %70 olguda saptanabilir (21,22). Hepatit sık değildir. Sarılık semptomatik hastaların major bulgusudur ve neonatal dönemde miks hiperbilirubinemi ile karşımıza gelir. Kaşıntı, hastalar anikterik olsalar bile; nadiren 3-5 aydan önce, sıklıkla ilk 3 yıl içerisinde görülür. Multipl ksantomlar ciddi kolestazda, parmakların ekstensor yüzlerinde, palmar alanda, boynunda, kulakta, popliteal ve inguinal alanlarda görülebilir.

Laboratuvar bulguları, kolestaz ve safra yollarındaki bozukluk ile ilişkilidir. Serum bilirubin 30 kat, serum safra asitleri 100 kat artabilir. Safra asit düzeyi bilirubin normal olsa da artar. Safra yollarındaki hasarın laboratuvar bulgusu yüksek GGT ve ALP'dir. Kolesterol 1000-2000 mg/dl'ye çıkabilir. Serum ve idrar bakırı yükselir ve aminotransferazlar 3-10 kat artabilir. Hepatik sentez fonksiyonları korunmuştur. Serum albumin ve amonyak düzeyleri genellikle normaldir. Koagulopati, K vitaminine cevap verir (1).

Alagille sendromunda safra kanal azlığı ve diğer histopatolojik bulgular: Normal safra kanal/ portal alan oranı 0,9-1,8 arasındadır. Safra kanal azlığı histolojik olarak safra kanalı/ portal alan oranının 0,9'dan düşük olması durumudur. Bu oranın doğru tanımlanması için en az 6 portal alanın değerlendirilmesi gerekir (23,24). AS'da safra/ portal alan oranı 0,5- 0,75'den azdır (23,25). AS'da safra kanalındaki azlık %89 olguda rapor edilmiştir (21,26).

AS' da hastaların fetal dönemdeki intrahepatik safra yolları tamamen normaldir. Bazı hastalarda ise hiler bölgedeki safra yollarının gelişimi normal iken, periferik karaciğerde ılımlı fibrozis ve ciddi kolestaz görülebilir (27). Alagille'de periferik safra yollarındaki yetersizliğin bir sebebi de postnatal karaciğer büyümesi sırasında safra yollarındaki dallanma ve uzamadaki yetersizlik olarak düşünülmektedir (22). Süt çocuklarında safra kanal azlığı her zaman saptanmayabilir, hepatik hastalık aylar ya da yıllar içerisinde safra yollarında azalmaya doğru ilerler. Emerick ve arkadaşları 6 aydan küçük 48 bebeğin %60'ında, 6 aydan büyük 40 bebeğin ise %95'inde safra yollarında azlık saptamışlardır (22).

Histopatolojik olarak biliyer atreziyi düşündüren "safra kanal proliferasyonu" AS'da nadiren görülür. İlginç olarak AS'da hepatit bulgular nadiren siroza ilerler. Ciddi duktal defisit ve kolestazi olan olgularda obstruksiyon ve son dönemde karaciğer yetmezliği görülür (1). Progresif karaciğer hastalığı oranı AS'da %10- 50 arasında değişmektedir (22,23,28).

Hepatik progresyon: Sendromun multisistemik doğası, yüksek oranda kardiyak ve renal tutulumunun olması, diğer kolestatik hastalıklara oranla karaciğer fonksiyon kaybının yavaş gelişimi, başlangıçta AS'da karaciğer tutulumunun "benign intrahepatik kolestaz sendromu" olarak değerlendirilmesine yol açmıştır. Karaciğer komplikasyonları hastaların %5'inde ölüm nedenidir ve karaciğer transplantasyonu endikasyonu nadiren konur. Son zamanlardaki çalışmalarda ise karaciğer disfonksiyonu ve/veya hepatoselüler karsinomanın 2 ile 4 yaş arası çocuklarda, yetişkinlerde de orta düzey kolestazdan birkaç sene sonra görülebildiği saptanmıştır. AS'lu 163 çocuğu değerlendiren bir çalışmada; karaciğer disfonksiyonu olmaksızın 10 yıllık yaşam neonatal kolestazlı olgularda %45, klinik bulguları geç başlayan grupta % 79 saptanmıştır. Karaciğer transplantasyonu ise sadece neonatal kolestazi olan çocuklara uygulanmıştır. Benzer olarak ölüm oranı neonatal başlangıçlı grupta daha yüksektir. Sonuç olarak AS'lu çocuklarda, neonatal kolestaz varlığı prognozun kötü olduğunu göstermektedir (29).

Hepatik tutulumun ayırıcı tanısı

AS özellikle biliyer atrezi ile karışır. Çünkü biyokimyasal, sintigrafik ve operatif kolanjiografik bulguları benzemektedir. Serum bilirubini, safra asitleri ve GGT her ikisinde de yüksektir. Sintigrafi biliyer atreziye duodonuma safra atılımının olmadığını gösterir, ancak AS'da da 24 saatlik izlem sonunda %25 hastada ekskresyon olmayabilir. Bu iki hastalığın ayırıcı tanısı için, endoskopik retrograd kolanjiografi (ERCP), karaci-

ğer biopsisi ve operatif kolanjiografi önerilmektedir. Histopatolojik olarak, AS'da safra kanal azlığının 6 aydan küçük infantların ancak %60'ında olduğu unutulmamalıdır. Biliyer atrezi histopatolojisinde ise safra yollarında proliferasyon vardır. Yine de geçmişte AS'lu olguların birçoğuna yanlışlıkla biliyer atrezi tanısı konulmuş ve Kasai operasyonu yapılmıştır. Bu olgularda kolanjit gelişmiş ve %60'ına karaciğer transplantasyonu uygulanmıştır. AS'da ciddi kolestaz dışında, morbidite ve artmış karaciğer transplantasyonu nedeniyle Kasai önerilmemektedir (1).

Allagille Sendromunda karaciğer transplantasyonu: Hofenberg transplantasyon gerektiren olguları 19 yıl boyunca izlemiş ve transplantasyon endikasyonlarını; sentez disfonksiyonu, inatçı portal hipertansiyon, kemiklerde kırıklar, kaşıntı, ksantom ve büyüme geriliği olarak saptamıştır (30). Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda survi değişkendir. 1993 yılındaki bir çalışmada postransplant 10 yıllık survi %57, 1996 yılındaki çalışmada ise survi %45'dir (31,32). Bu serilerde vasküler komplikasyon ve sepsis major ölüm nedenidir. Son çalışmalarda AS'li hastalarda posttransplant survi %79-%100 bulunmuştur (28,30,33). Ganschov tarafından karaciğer transplantasyonu yapılan 23 Alagille sendromlu hastanın 10 yıllık survisi %85,7 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada transplantasyon sonrası ekstrahepatik komplikasyonların arttığına dikkat çekilmiş, vasküler komplikasyonlar ile karşılaşmamak için postoperatif kan basıncının ve immunsupressif tedavinin iyi monitorize edilmesi gerektiği; hiperkolesterolemi, kaşıntı ve son dönem karaciğer yetmezliği nedeniyle yapılan transplantasyonların iyi sonuçlandığı vurgulanmıştır (34).

2) Kardiyak Bulgular: Watson, Miller ve Greenwood ailesele karaciğer hastalığında bazı kardiyak bulguların eşlik ettiğini saptamışlardır (4,35). AS'da kalpte üfürüm en sık saptanan klinik bulgudur. Bu üfürüm genellikle pulmoner damar yapılarındaki stenozdan kaynaklanır (1). Periferik pulmoner stenoz, yapısal intrakardiyak lezyonlar ile kombine ya da izole olabilir (22,36). AS'da intrakardiyak lezyon sıklığı %24, pulmoner arter dallarında stenoz ile birlikte ise %45 sıklıkta görülür (22). Tek başına fallot tetralojisi %11, pulmoner stenoz ile birlikte %40 oranında saptanmıştır (23,22,36). Diğer patolojiler trunkus arteriosus, VSD, ASD, aort koarktasyonu, PDA ve/veya periferik pulmoner stenozdur (1). Kardiyak cerrahi %11 olguya gerekir (22).

3) Göz Bulguları: Kornea, iris, retina, optik diske ait bulgular görülebilir. En önemli göz bulgusu posterior embriyotoksondur (Resim 1). AS'de %56 ile %95 oranında görülür (21,22,37). Posterior embriyotokson normal insanlarda %8-%15, velokardiyofasyal sendrom ve diğer multisistemik genetik hastalıklar ile birlikte %69 oranında görülebilir (38). Posterior embriyotokson Schwalbe halkasının belirginleşmesidir. Axenfeld anomalisi %13 olguda görülür ki, bu irisin Schwalbe halkası ile ilişkili olması şeklinde tanımlanır (1) (Resim 2) Ayrıca anterior iris stromasının hipoplazisi olan, Rieger anomalisi görülebilir (39). Olguların %50'sinde glokom

gelişir (37). Hepatik bulguları olan hastalarda tek gözde optik diskte atrofi %95, her iki gözde optik atrofi ise %80 oranında saptanmıştır (40). Mikrokornea, keratokonus, konjenital makuler distrofi, dar anterior kompartman, ekzotropia, ektopik pupil, band keratopati, katarakt, strabismus, iris hipoplazisi, AS'nin diğer okuler bulgularıdır (37,41).

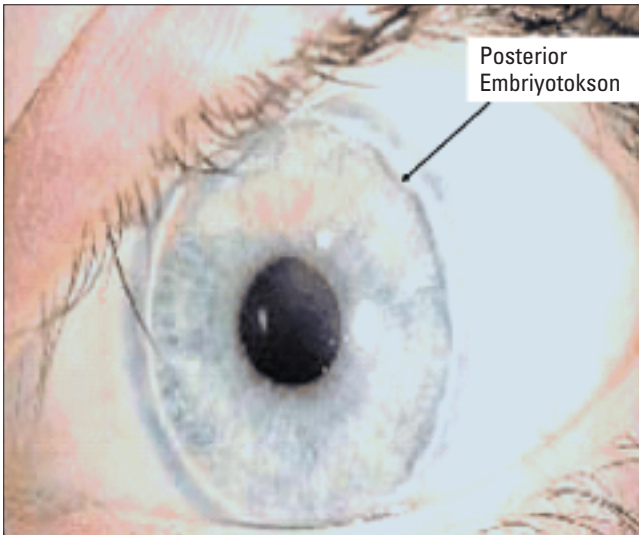
4) İskelet Bulguları: En sık saptanan bulgu kelebek vertebradır (Resim 3). Vertebranın anterior arkındaki kapanma defekti sonucu etkilenen vertebra sagittal olarak bölünür ve çift hemivertebra (kelebek vertebra) oluşur. Olguların %33-87'sinde görülür (22,23,26,28,30). Bu anomali normal insanlarda ya da diğer multisitemik genetik hastalıklarda da görülebilir (VACTER, Crouzon Hastalığı, Kabuki, Jarcho-Levin spondilokostal displazi gibi) (38). Genellikle asemptomattır ve yapısal bozukluğa neden olmaz. Bu anomali doğumda vardır, çoğunlukla anlaşılmaz ve neonatal kolestaz için değerlendirilen hastada torakal radyografi sonrasında ortaya çıkar (1). Diğer iskelet anomalileri belirgin C1 proçes, spina bifida okkulta, hemivertebra, kosta yokluğu, kotlar arasında kemik doku bağlantısı, ön kol uzun kemikleri ve parmaklarda kısalık, geniş başparmak, parmaklarda çomaklaşmadır (4,28,35,42,43,44). Osteopeninin neden olduğu fraktürlere birçok faktör; kronik malnutrisyon, D ve K vitamin eksikliği, kronik hepatik ve renal hastalıklar, magnezyum eksikliği, pankreatik yetmezlik katkıda bulunur (1).

5) Yüz Bulguları: AS'daki yüz özellikleri belirgin alın, derin yerleşimli gözler, ılımlı hipertelorizm, sivri ve küçük çene, semer burundur. Bu kombinasyon yüze üçgen yüz görünümü verir (Resim 4). Süt çocuğunda bu özellikler belirgin değildir, yaşla birlikte daha da belirginleşir. Diğer yüz özellikleri yüzün düz görünümü ve belirgin kulaklardır. Subjektif ve değişken olduğundan yüz özellikleri major bulgulardan değildir. Erişkin yüz görünümünde; alın daha az belirgin, çene protrüzyonu daha belirgindir. Bu yüz görünümü kronik kolestaz ile ilişkili

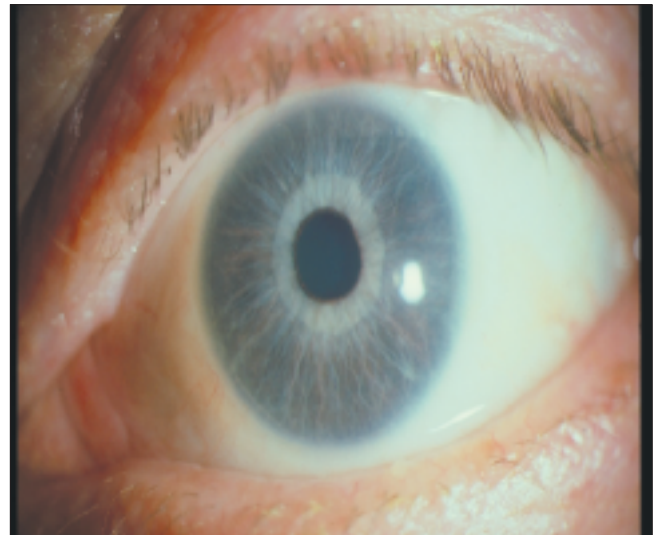
gözükse de, ciddi kolestaz ile seyreden hastalıklarda bu yüz görünümü yoktur ya da asemptomatik anne baba ya da kardeşlerde de yüz özellikleri bulunabilir (1).

6) Renal Bulgular: Renal anomaliler olgularda %45-50 civarında görülmektedir (22,25). Anatomik ya da fonksiyonel renal bozukluk görülebilir. Soliter böbrek, ektopik böbrek, bifid pelvis, çift üreter gösterilebilir. Küçük böbrek, unilateral ya da bilateral multistik ya da displastik böbrekler renal yetmezlik ile ya da yetmezlik olmadan görülebilir (22,45,46). Renal arter stenozu, AS'li hastalarda hipertansiyona neden olabilir (27). Süt çocukluğu döneminde renal tubuler asidoz, neonatal renal yetmezlik, tubuler atrofi ile tubulointerisyel nefropati ve interisyel fibrozis rapor edilmiştir (22,47). Erişkin yaşlarda renal yetmezlik gelişir ve sıklıkla renal transplant gerekir (21).

7) Santral ve Periferik Sinir Sistemi Tutulumu: Başlangıçta AS'da mental geriliğin belirgin bir özellik olduğu belirtilmiştir (23). Bu geriliğin beslenme yetersizliğine bağlı olduğu düşünülmektedir ki günümüzde mental retardasyon sıklığı erken tanı ve yeterli beslenme desteği sayesinde azalmıştır. Buna rağmen bir çalışmada mental retardasyon %2, ağır motor retardasyon ise %16 bulunmuştur (19). Karaciğer yetmezliğinden beyin de etkilenmekte ve E vitamini ve beslenme desteği ile bu bulguların geri dönüşümlü olduğu düşünülmektedir (48,49). İntrakranial kanama AS'li hastaların %15'inde görülür ve %30-50'si letaldır. Kanama koagulopati yokluğunda, minor kafa travması sonrasında ya da spontan olabilir (20,22). Serebral vasküler anomaliler görülebilir. Moyomoya (intrakranial arter ve Willis poligonunun idiopatik kronik progresif arteriyel okluzyon hastalığı) AS'li hastalarda stroke nedenidir (50). Bazı olgularda anormal görme, işitme ve somatosensoryel evok potansiyelleri saptanmıştır. Görme evok potansiyeli transplantasyon ile normale dönmektedir (1). Distoni ve tremor son dönem karaciğer yetmezliğindeki artmış Mg düzeyi ile ilişkilidir MR'da globus palli-



Resim 1. Posterior embriyotokson



Resim 2. Axenfeld anomalisi

dumda anormal görüntüye neden olur. Bu görüntü transplan-tasyon sonrası düzelir (51).

8) Büyüme Bozuklukları: Büyüme geriliği %50-87 olguda vardır (22,30). Özellikle ilk 4 yaşta ortaya çıkar. Hastalarda malabsorbsiyona bağlı malnutrisyon vardır. Endokrin anomaliler sık değildir. Büyüme geriliği ekzojen büyüme hormonu verilmesine yanıtıdır. Hastaların erişkin boyları da genellikle kısadır (1).

9) Pankreatik Bozukluklar: Başlangıçta steatoreni sadece safra kanal problemi ile ilişkili olduğu düşünülürdü. Chong ve arkadaşları; AS'lu olgularda duodenal aspirat miktarı, bikarbonat konsantrasyonu ve lipaz konsantrasyonunun daha düşük olduğunu göstererek pankreatik yetmezliğin olduğunu saptamışlardır. John ve arkadaşları da AS'lu 17 hastanın %41'inde pankreatik yetmezlik tanısı koymuşlardır (51). Klinik olarak pankreatik yetmezliğin tanınması pankreatik enzim replasmanına yanıt vermesi nedeniyle önemlidir (1).

Alagille Sendromu'na eşlik eden diğer hastalıklar

AS ile ilgili diğer anomaliler arasında trakeal ya da bronşiyal stenoz, jejunal atrezi ve stenoz, bronşiyal stenoz, ileal atrezi, malrotasyon, mikrokolon, otitis media, kronik sinuzit, makrosefali, multipl vasküler anomaliler, hipopituitarizm, Tip 1 diabet, üretral striktür, fallop tüp agenezisi, mandibuler kist, malign kemik tümörü sayılabilir (1).

Tanı

1. Alagille'e göre klinik tanı (3,23)

Karaciğer biyopsisinde interlobuler safra yollarında histolojik azlık (artmış portal trakt/ safra traktı oranı) esastır veya aşağıdaki 5 kriterden en az 3 kriter birlikte olmalıdır:

- Kronik kolestaz
- Kardiyak hastalık, (sıklıkla periferik pulmoner arter ve dallarında stenoz)
- İskelet anomalileri (sıklıkla AP göğüs grafisinde kelebek vertebra)



Resim 3. Torakal vertebralarda Kelebek vertebra görünümü. EÜTF ARŞİVİ

- Okuler anomali (sıklıkla posterior embriyotokson)
- Karakteristik yüz görünümü

Klinik tanı kriterleri ile kesin tanı koyabilmek bazı durumlarda olanaksızdır. Genetik analizin de yardımı ile AS'da tanısal kriterler modifiye edilmiştir.

2. Modifiye Alagille Kriterleri

Ailede indeks olay tanısı;

A) Safra yollarında azalma ile en az 3 kriterin bulunması (kolestaz, yüz özellikleri, posterior embriyotokson, kelebek vertebra, renal hastalık ve kardiyak bulgular) gereklidir.

B) Altı aydan küçük süt çocuklarında safra yollarında yetersizlik olmayabilir. Bu olgularda 3 veya 4 özellik tanı için yeterlidir. Daha büyük çocuklarda ise safra kanal azlığı yoksa diğer diagnostik kriterlerin en az 4'ü bulunmalıdır.

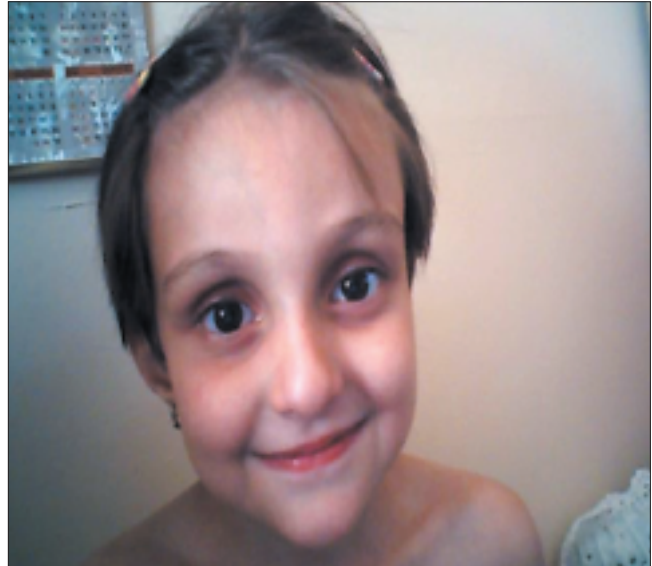
C) En az 1 kriteri karşılayan olgularda Jagged-1 mutasyonu saptanması gerekir

Ailede 1 tane kesin Alagille sendromlu olgu varsa diğer aile bireylerinde tanı için;

A) Safra kanal azlığı ve/veya diğer diagnostik kriterlerden en az birinin olması

B) Jagged 1 gen mutasyonunun bulunması yeterlidir (1).

Prognoz: Mortalite oranı %15-20'dir. Kardiyak, hepatik, SSS hastalıkları major ölüm nedenidir. Sadece kompleks kardiyak hastalıklar erken dönemde ölüm riski yaratır. Hepatik hastalık ise geç dönemde mortalite sebepleri arasındadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalar ise major ölüm nedeninin intrakranial kanamalar olduğunu göstermektedir. Quiros-Tejeira %47'sinin karaciğer transplantasyonu yapıldığı 43 hastanın 8,9 yıllık izlemlerinde surviyi %72 olarak belirtmişlerdir (9). Hoffenberg ve arkadaşları 26 hastanın %50'sinin transplantasyonsuz 19 yaşına kadar yaşadıklarını, fakat transplantasyon ile 20 yıllık yaşamın %87 olduğunu belirtmişlerdir (14).



Resim 4. Alagille Sendromlu çocukların yüz görünümü. EÜTF ARŞİVİ

Emerick ve arkadaşları 92 hastanın 20 yıllık survisinin %75 olduğunu, %80'sinde karaciğer transplant gerekmediği, %60'ında transplant gerektiğini saptamışlardır. Yapısal kardiyak bozukluğu olan hastalarda ise 7 yıllık survi sadece %40'dır (13).

EÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Gastroenteroloji BD tarafından izlenen

Alagille Sendromlu Hasta Deneyimleri (Tablo 1);

EÜTF Çocuk Gastroenteroloji bilim dalında 6 hasta Alagille sendrom tanısıyla takip edilmektedir. Hastaların yaşları 2 ay ile 9 yaş arasında, erkek-kız sayısı eşittir. Tüm hastaların başvuru

nedeni en erken 2. gün, en geç 15. gün başlayan sarılıktır. Yapılan fizik bakılarında sarılık (6/6), hepatomegali (6/6), splenomegali (3/6), kardiyak üfürüm (3/6), dismorfik yüz (5/6), büyüme geriliği (4/6) bulunmuştur. Laboratuvar bulgularında ılımlı yüksek SGPT (6/6), çok yüksek GGT, ALP düzeyleri (6/6), ılımlı mikst hiperbilirubinemi (6/6), normal albumin ve protrombin zamanı (6/6), artmış kolesterol (5/6) saptanmıştır. Görüntüleme yöntemlerinde, akciğer grafilerinde kelebek vertebra (4/6), göz bakılarında posterior embriyotokson (6/6), batın ultrasonografisinde (USG)'de hepatomegali (6/6), splenomegali (3/6) saptanmıştır. Sintigrafi bulguları 1 olguda biliyer atreziyi işaret

Tablo 1: EÜTF'de Alagille sendromu tanısı ile izlenen hastaların fizik muayene, laboratuvar özellikleri ve tedavilerini göstermektedir

	Hasta no					
	1.	2.	3.	4.	5.	6.
Yaş (yıl)	5	1	6	2/12	2,5	9
Cinsiyet	Erkek	Kız	Kız	Erkek	Kız	Erkek
Semptom	Sarılık	Sarılık	Sarılık	Sarılık	Sarılık	Sarılık
Semptom yaşı (gün)	15	5	3	2	15	15
Tanı yaşı (ay)	6	6	3	2	6	6
Tanı kriterleri						
Aile öyküsü	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)
Safra yollarında azalma	(+)	(-)	(-)	(+)	?	(-)
Jagged1 mutasyonu	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Diğer kriterler	≥3	≥4	≥1	≥1	≥1	(-)
Fizik bakı bulguları						
Büyüme geriliği	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)
İkter	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Dismorfik Yüz	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)
Hepatomegali	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Splenomegali	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)
Kardiyak üfürüm	(+)	(+)	(-)	(+)	(-)	(-)
Laboratuvar						
AST/ ALT (IU/L)	233/ 202	30/ 123	89/ 87	112/ 172	156/200	200/245
ALP/GGT (IU/L)	1342/ 372	1085/ 1280	2344/ 723	1205/ 123	1543/389	1234/380
T.bil/D.bil (mg/dl)	8.8/ 3.5	6/ 4.2	5.6/ 1.7	13.5/ 5.4	6.5/ 2.5	4/ 2.2
T. prot/Alb ((g/l)	6.3/ 3.8	6/ 4	6.6/ 4	5.4/ 3.6	6/4	6.2/ 4
INR	1	0.8	0.9	1	1	0.9
TG/Kolesterol(mg/dl)	218/ 481	176/ 366	251/ 334	150/ 152	200/304	154/234
Görüntüleme						
Ac grafisi	Normal	Normal	KV	KV	KV	KV
Göz	PE	PE	PE	-	PE	PE
EKO	PS	PS	PS+VSD	Sol PS	Normal	Periferik PS
Batın USG	HSM	HSM	HM	HM	HM	HSM
Sintigrafi	Biliyer atrezi	Normal	Normal	-	-	-
Kc Biopsisi	İHSY displastik	PAİ	İHSY	-	İHSY	PAİ
	PAİ		displastik		displastik	
Tedavi	UDCA+ADEK	UDCA+ADEK	UDCA+ADEK	UDCA+ADEK	UDCA+ADEK	UDCA+ADEK
KC transplant	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

HM- hepatomegali, HSM- hepatosplenomegali, İHSY- intrahepatik safra yolları, KV- kelebek vertebra, PAİ- portal alanlarda inflamasyon, PE- posterior embriyotokson, PS- pulmoner stenoz, UDCA- ursodeoksikolik asit.

ederken, 2 olguda normaldir. Karaciğer biyopsilerinde 3 hastada safra yollarında azalma veya displazi saptanmıştır. Tanıda safra yollarında azlığın saptanması temel alınmıştır. Safra kanal azlığı olmayan veya bilinmeyen 3 olguda diğer tanı kriterlerinden en az 3'ü karşılanarak tanı konulmuştur. İzlemlerinde başlangıçta var olan sarılık yakınması yerine kaşıntı ön plana çıkmıştır (5/6) bırakmıştır. Fizik bakılarında büyüme geriliği, hepatomegali, splenomegali devam etmiştir. Laboratuvar bulgularında bilirubin değerleri normal sınırlara gerilerken, ALP, GGT, Kolesterol yüksek seyretmektedir. Hastaların hiçbirinde Kc transplantasyon endikasyonu konulmamıştır 1 olgu intrakranial kanama nedeniyle kaybedilmiştir.

EÜTF verilerine göre sonuç;

Hastaların tümündeki ana semptom yenidoğan döneminde başlayan sarılıktır. Fizik bakılarında dikkati çeken bulgular; büyüme gelişme geriliği, hepatosplenomegali ve kalp te üfürümdür. Uzamış sarılığı olan olgularda ılımlı miks hiperbilirubinemi, yüksek ALP, GGT, kolesterol düzeyleri mevcuttur. İlk 6 ay içerisinde neonatal kolestatın adı konulmaya çalışıldığında batin USG, sintigrafi hatta karaciğer biopsi bulguları ile diğer kolestatik nedenlerden ayırt edilemese de anatomik anomalilerin varlığı tanı sürecini kolaylaştırmaktadır. Bu serideki sık görülen ek anomaliler; kardiyak patoloji (5/6), göz anomalileri (5/6) ve yüz anomalileridir (5/6). Karaciğer transplantasyonu yapılan olgu yoktur. İzlemlerindeki önemli problem büyüme geriliği, şiddetli kaşıntı ve hiperkolesterolemidir. Yenidoğanda ılımlı miks hiperbilirubineminin bulunduğu uzamış sarılıklarda ve her yaştaki tüm karaciğer hastalıklarında Alagille Sendromu mutlaka akılda bulundurulmalı ve araştırılmalıdır.

Kaynaklar

- Alagille D, Habib EC, Thomassin N. L'atresie des voies biliaries extrahepatiques permeables chez l'enfant. *J Par Pediatr* 1969; 301-18.
- Watson GH, Miller V. Arteriohepatic dysplasia: familial pulmonary arterial stenosis with neonatal liver disease. *Arch Dis Child* 1973; 48:459-66.
- David A, Picolli. Alagille syndrome. In: F.J. Suchy, R.J. Sokol, W.F. Balistreri(eds.) *Liver Disease In Children* 2nd edition. Philadelphia: Lippincott, Williams &Wilkins; 2001.p.327-42.
- Vergani GM. Biliary atresia and neonatal disorders of the bile ducts. In: Wyllie R, Hyams JS (eds). *Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease*. 3th edition. Netherland: Saunders, Elsevier; 2006.p.869-81.
- Oda T, Elkahloun AG, Pike BL, et. al. Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille Syndrome. *Nat Genet* 1997;16: 235- 42.
- Li L, Krantz ID, Deng Y, et.al. Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagede1, which encodes a ligand for Notch 1. *Nat Genet* 1997; 16:243-51.
- Zimrin AB, Pepper MS, McMahon GA, et.al. An antisense oligonucleotide to the Notch ligand Jagged enhances fibroblast growth factor-induced angiogenesis in vitro. *J Biol Chem* 1996; 271:32499-502.
- Krantz ID, Colliton RP, Genin A, et. al. Spectrum and frequency of Jagged 1 mutations in Alagille syndrome patients and their families. *Am J Hum Genet* 1998; 62:1361-9.
- Crosnier C, Driancourt C, Raynaud N, et.al. Mutations in Jagged 1 gene are predominantly sporadic in Alagille syndrome. *Gastroenterology* 1999; 116:1141.
- Spinner NB, Colliton RP, Crosnier C, Krantz ID, Hadchouel M and Merunier- Rotival M. Jagged 1 mutations in Alagille syndrome. *Hum Mutat* 2001; 17:18-33.
- Artavanis-Tsakonas S. Alagille syndrome. Anotch up for the Notch receptor. *Nat Genet* 1997; 16:212-3.
- Joutel A, Tournier-Lasserre E. Notch signalling pathway and human diseases. *Semin Cell Dev Biol* 1998; 9:619-25.
- Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development. *Science* 1999; 284:770-6.
- Morissette JJD, Colliton RP and Spinner NB. Defective intracellular transport and processing of Jag1 missense mutations in Alagille syndrome. *Hum Mol Genet* 2001; 10:405-13.
- Loomes KM, Underkoffler LA, Morabito J.et. Al. The expression of Jagged 1 in the developing mammalian heart correlates with cardiovascular disease in Alagille syndrome. *Hum Mol Genet* 1999; 8:2443-9.
- Louis AA, Van Eyken P, Haber BA, et. Al. Hepatic jagged1 expression studies. *Hepatology* 1999; 30:1269-75.
- Gridley T. Notch signaling and inherited disease syndromes. *Human molecular genetics* 2003; 12:9-13.
- Kohsaka T, Yuan ZR, Guo SX, et al. The significance of human jagged 1 mutations detected in severe cases of extrahepatic biliary atresia. *Hepatology* 2002; 36:904-12.
- Rand EB. The genetic basis of the Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 26:234-6.
- Krantz ID, Smith R, Colliton RP, Tinkel H, Zackai HE, Picolli DA, Goldmuntz E, Spinner NB. Jagged mutations in patients ascertained with isolated congenital heart defects. *Am J Genet* 1999; 84:56-60.
- Alagille D, Estrada A, Hadchouel M. et. Al. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia); review of 80 cases. *J. Pediatr* 1987; 110:195-200.
- Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, et. Al. Features of Alagille syndrome in 92 patients : frequency and relation to prognosis. *Hepatology* 1999; 29:431-7.
- Alagille D, Odievre M, Gautier M. Et. Al. Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental and sexual development, and cardiac murmur. *J Pediatr* 1975; 86:63-71.
- Kahn E. Paucity of interlobular bile ducts: arteriohepatic dysplasia and nonsyndromic duct paucity. *Perspectives in Pediatr Pathology* 1991; 14:168-215.
- Trem WR, Krzymowski GA, Cartun RW, et. al. Cytokeratin immunohistochemical examination of liver biopsies in infant with Alagille syndrome and biliary atresia. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992; 15:73-80.
- Quitros- Tejeria RE, Ament ME, Heyman MB, et. al. Variable morbidity in Alagille syndrome: a review 43 cases. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 29:431-7.
- L. Libbrecht , N.B. Spinner, E.C.Moore , D. Cassiman , RV Damme-Lombaerts .Peripheral Bile Duct Paucity and Cholestasis in the Liver of a Patient With Alagille Syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29:820-6.
- Deprettere A, Portmann B, Mowat AP. Syndromic paucity of the intrahepatic bile ducts: diagnostic difficulty-severe morbidity throughout early childhood. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987; 6:865-71.
- P. Lykavieris, M.Hadchouel, C. Chardot, O.Bernard. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut*. 2001; 49:431-5.
- Hoffenberg EJ, Narkewicz MR, Sondheimer JM et. Al. Outcome of syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome) with onset of cholestasis in infancy. *J Pediatr* 1995; 127:220-4.
- Tzakis AG, Reyes J, Tepetes K, et. al. Liver transplantation for Alagille's syndrome. *Arch Surg* 1993; 128: 337-9.
- Andrews W, Sommeraur J, Roden J, et. Al. 10 years of pediatric liver transplantation. *J Pediatr Surg* 1996; 31:619-24.
- Cardona J, Houssin D, Gauthier F, et. Al. Liver transplantation in children with Alagille's syndrome: a study of twelve cases. *Tranplantation* 1995; 60:339-42.
- R.Ganschow, E. Grabhorn, K.Helmke, X.Rogiers, and M. Burdelski. Liver Transplantation in Children with Alagille Syndrome. *Transplantation*

- Proceedings 2001; 33:3608-9.
35. Greenwood RD, Rosenthal A, Crocker AC, et. al. Syndrome of intrahepatic biliary dysgenesis and cardiovascular malformations. *Pediatrics* 1976; 58:243-7.
 36. Silberbach M, Lashley D, Reler MD, et. al. Arteriohepatic dysplasia and cardiovascular malformations. *Am Heart J* 1994; 127:695-9.
 37. Hingorani M, Nischal KK, Davies A, et. al. Ocular abnormalities in Alagille Syndrome. *Ophthalmol* 1966; 75:307-18.
 38. McDonald- McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, et.al. The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion. Report on 250 patients. *Genet Couns* 1999; 10:11-24.
 39. Johnson BL. Ocular pathologic fetures of arteriohepatic dysplasia. *Am J Ophthalmol* 1990; 110:504-2.
 40. Nischal KK, Hingorani M, Bentley CR, et.al. Ocular ultrasound in Alagille syndrome: a new sign. *Ophthalmology* 1997; 104:79-85.
 41. Romanchuk KG, Judisch GF, LaBrecque DR. Ocular findings in arteriohepatic dysplasia . *Can J Ophthalmol* 1981; 16:94-9.
 42. Berman MD, Ihsak KG, Schaefer EJ. et.al. Syndromic hepatic ductular hypoplasia: a clinical and hepatic histologic study of three patients. *Dig Dis Sci* 1981; 26:485-97.
 43. Berrocal T, Gamo E, Navalon J, et. al. Syndrome of Alagille: radiological and sonographic findings: a review of 37 cases. *Eur Radiol* 1997; 7:115-8.
 44. Rosenfield NS, Kelley MJ, Jensen PS, et. al. Arteriohepatic dysplasia: radiologic features of a new syndrome. *AJR Am J Roentgenol* 1980; 135:1217-23.
 45. Wolfish NM, Shanon A. Nephropathy in arteiohepatic dysplasia. *Child Nephrol Urol* 1988- 1989; 9:169-72.
 46. Russo PA, Ellis D, Hashida Y. Renal histopathology in Alagille's syndrome. *Pediatr Pathol* 1987; 7:557-68.
 47. Chung- Park M, Petrelli M, Tavill AS. et. al. Renal lipidosis associated with arteriohepatic dysplasia. *Clin Nephrol* 1982; 18:314-20.
 48. Stewart SM, Uauy R, Kennard BD. et. al. Mental development and growth in children with chronic liver disease of early and late onset. *Pediatrics* 1988; 82:167-72.
 49. Sokol RJ, Guggenheim MA, Iannaccone ST. Et. al. Improved neurologic function after long-term correction of vitamin E deficiency in children with chronic cholestasis. *N. Engl J Med* 1985; 313:1580-6.
 50. Rachmel A, Zeharia A, Neuman-Levin M. Alagille syndrome associated with Mayomayo disease. *Am J Med Genet* 1989; 33:89-91.
 51. Devenyl AG, Barron TF, Mamourian AC. Dystonia, hyperinstense basal ganglia, and high whole blood manganase levels in Alagille's syndrome. *Gastroenterolgy* 1994; 106:1068-71.
 52. John HA, Loomes K, Weyler R, et.al. A study of pancreatic function in 17 children with Alagille syndrome. *Gastroenterology* 1998; 114:A885.