

Clinical Features of Alagille Syndrome

Yiwen Jin, Qingqing Zheng, Hui Xiong, Xingzhi Chang, Jiong Qin

Department of Pediatrics, Peking University First Hospital, Peking
Email: jhwzcs_cn@126.com

Received: Mar. 6th, 2014; revised: Mar. 11th, 2014; accepted: Mar. 17th, 2014

Copyright © 2014 by authors and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

Abstract

Objectives: To elucidate the clinical features, diagnosis and treatment of Alagille syndrome. **Methods:** Clinical data including history, physical examination and laboratory findings were collected from a child who was diagnosed with Alagille Syndrome. The clinical data were discussed with related literatures. **Results:** A five-year girl presented with persistent liver dysfunction and pruritus for about five years, which couldn't be relieved by anti-infective and liver-protecting therapy. Physical examination showed cardiac murmur in the second and third left intercostals spaces. Characteristic face malformations manifested as prominent forehead and small mandible. Funduscopy examination showed posterior embryotoxon. **Conclusions:** Alagille syndrome is an important cause of chronic cholestasis. When examining child with prolonged cholestasis, face malformations and heart murmur, Alagille syndrome should be included in the differentiate diagnosis.

Keywords

Alagille Syndrome, Cholestasis

Alagille综合征的临床特征

金怡汶, 郑青青, 熊 晖, 常杏芝, 秦 炯

北京大学第一医院儿科, 北京
Email: jhwzcs_cn@126.com

收稿日期: 2014年3月6日; 修回日期: 2014年3月11日; 录用日期: 2014年3月17日

摘 要

目的: 探讨Alagille综合征的临床特征、诊断及治疗。**方法:** 回顾性分析1例Alagille综合征患儿的临床表

现及实验室检查,并结合文献进行讨论。结果:患儿为5岁女孩,因皮肤瘙痒、肝功能异常5年住院。既往经抗感染及保肝治疗,皮肤瘙痒及肝功能改善不明显。体检可见前额突出及尖下颌,胸骨左缘第II肋间可闻及3/6级收缩期杂音,眼科检查见双眼角膜后胚胎环。结论:Alagille综合征是引起婴儿慢性胆汁淤积的重要原因,对婴儿期起病的慢性胆汁淤积性肝病患儿,如合并存在面容异常及心脏杂音,应考虑Alagille综合征的可能。

关键词

Alagille综合征, 胆汁淤积

1. 引言

患者女,5岁,因皮肤瘙痒、肝功能异常5年住院。生后45天发现全身皮肤及巩膜黄染,皮肤瘙痒,伴有深黄色尿,陶土样便。当时查ALT 277IU/L,AST 262IU/L,TBIL 153umol/L,DBIL 122umol/L,ALP 618IU/L,乙肝五项(-)。诊断:“婴儿肝炎综合征”。经青霉素、干扰素、茵栀黄及保肝治疗后黄疸渐消退,但一直有皮肤瘙痒,并逐渐出现四肢皮肤苔藓样变。之后多次查生化,ALT波动于140-335IU/L,AST波动于85-211IU/L,TBIL波动于14.5-19.7umol/L,DBIL波动于3.8-8.6umol/L。ALP波动于621-933IU/L,r-GT波动于398-555IU/L。间断应用联苯双酯,肝泰乐、促肝细胞生长素,肝功能好转不明显。4岁以后未再出现深黄色尿,陶土样便。智力运动发育正常。入院体格检查:前额突出,尖下颌,面部皮肤较黑。双上肢外侧、手背及双小腿外侧皮肤粗糙,苔藓样变,躯干两侧及四肢可见散在皮疹。胸骨左缘第II肋间可闻及3/6级收缩期杂音。肝右肋下2cm,边钝,质韧。神经系统查体未见异常。辅助检查:ALT 128 IU/L,AST 82IU/L,ALP 628 IU/L,r-GT 380 IU/L,TBIL 21.9 umol/L,DBIL 10.07 umol/L,TCHO 7.57 mmol/L。脊柱正侧位片未见异常。超声心动图未见异常。眼科检查:双眼周边角膜内皮面可见后胚胎环,以颞侧更为明显,并可见间断的虹膜前粘连。

2. 讨论

Alagille综合征由Alagille等1969年首次报道,系一种常染色体显性遗传病。国外报道该病的患病率约为1/70,000~100,000,没有性别差异[1]。目前国内尚无患病率资料。该病可累及多个器官,肝脏、心脏、骨骼、眼睛异常及特殊面容是其最常见的五个临床表现:1) 肝脏:多表现为不同程度的慢性胆汁淤积,瘙痒症,阻塞性黄疸,高血脂[2],脂肪性纤维瘤[1]。2) 心脏:心脏杂音,杂音主要因肺动脉流出道或外周肺动脉的狭窄引起。外周肺动脉狭窄可单独发生,也可合并心内异常,包括法洛四联症、室间隔缺损、房间隔缺损等。3) 骨骼:脊椎异常,主要表现为蝶状椎骨。骨骼的异常通常不表现出临床症状,而在X线检查时发现。4) 眼部:角膜后胚胎环是其特征性的眼部改变,但少部分正常人亦可有此表现,因此单独出现诊断价值有限,只有同时存在其他异常时才有意义。眼部异常很少出现临床症状。5) 面部:前额突出、眼球深陷伴眼距中度增宽、尖下颌、鞍形鼻并前端肥大等。特殊面容可在婴儿期即已存在,小婴儿以前额突出和耳发育不良多见,随年龄增长,其他各项特征渐突出。6) 其他表现:主要涉及到肾脏、胰腺、气管或支气管、空肠、回肠和脑血管等的异常,如孤立肾、异位肾、多囊肾,气管支气管狭窄、空回肠狭窄与闭锁、颅内出血等为常见表现[3]。

肝脏活检病理发现小叶间胆管减少或缺乏是本病的重要特征。近年研究发现部分患儿在婴儿早期可无小叶间胆管消失或减少,其小叶间胆管消失是在生后逐渐发生的[4]。

95%左右的Alagille综合征由位于染色体20p12的Jagged1基因突变引起。可通过绒毛活检行产前诊

断，但基因型不能预测表型[5]。多数患儿的父母之一可表现 Alagille 综合征的一项或一项以上表现，其中以角膜后胚胎环和心脏杂音最为常见，也有表现为婴儿期短暂的胆汁淤积、蝶状椎骨等[3]。

Alagille 综合征临床诊断的确立依赖于综合的判断。经典的诊断标准为肝活检组织有肝内小叶间胆管数量减少或缺如，并至少具有五个主要临床表现中的三个，排除其他可能原因。如果肝活检不表现为肝内小叶间胆管数量减少或缺如，或由于某些轻症成年病人并未进行肝活检，修订的 Alagille 综合征诊断标准认为符合 4 个或以上主要标准也可诊断。如果已知有 *Jagged1* 基因突变或家族史阳性时，2 个主要标准通常即可确诊。本例患儿生后 45 天即出现皮肤瘙痒及肝功能异常，经抗感染及保肝治疗效果欠佳，查体有心脏杂音及特殊面容，肝酶、胆红素及血脂均高于正常，眼底可见角膜后胚胎环，符合本病 4 项诊断标准，虽未行肝活检，也可诊断。

瘙痒症是本病最突出的表现，抗组胺类药、阿片受体拮抗剂可缓解瘙痒症状，熊去氧胆酸、苯巴比妥可促进胆盐排出，利福平能止痒及减少胆盐产生[6]。回肠切除术[7]及胆肠吻合术[6]可用于药物治疗效果欠佳的患儿。由于本病多合并有血管畸形，行肝移植术发生肝外并发症风险大，肝移植仅适用于终末期肝病及严重的无法忍受的瘙痒症[8]。

本病预后差异大，取决于其严重程度，轻症者其生活质量及寿命均不受影响，重症患者常伴严重并发症[5]。有报道该病 20 年生存率为 75%，多数患儿死于严重心血管疾病、感染及进行性肝病。新生儿期即出现胆汁淤积的患儿预后差，需早期行手术干预[9]。

综上所述，Alagille 综合征是婴儿期慢性胆汁淤积性肝病的重要原因之一。该综合征早期诊断困难，易误诊为胆道闭锁，若按胆道闭锁行手术治疗将加重其预后[3]，故在临床工作中必须提高警惕。若慢性胆汁淤积性肝病患儿合并存在其它系统异常应怀疑本病。眼底检查、脊柱 X 线摄片及肝穿刺病理检查等有助于早期诊断。

参考文献 (References)

- [1] Tomeh, C. and Sulman, C.G. (2007) Laryngeal Xanthomas in Alagille Syndrome: A New Physical Finding? *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, **2**, 88-91.
- [2] Nagasaka, H., Miida, T., Hirano, K., *et al.* (2008) Fluctuation of Lipoprotein Metabolism Linked with Bile Acid-Activated Liver Nuclear Receptors in Alagille Syndrome. *Atherosclerosis*, **198**, 434-440.
- [3] 王建设 (2008) Alagille 综合征. *中国实用儿科杂志*, **23**, 3-6.
- [4] 王建设, 王晓红, 王中林等 (2007) Alagille 综合征五例临床和病理特点. *中华儿科杂志*, **45**, 308-309.
- [5] 黄峥 (2004) Alagille 综合征的产前诊断. *国外医学计划生育分册*, **23**, 190-191.
- [6] Mattei, P., Allmen, D., Piccoli, D., *et al.* (2006) Relief of Intractable Pruritis in Alagille Syndrome by Partial External Biliary Diversion. *Journal of Pediatric Surgery*, **41**, 104-107.
- [7] Modi, B., Suh, M., Jonas, M., *et al.* (2007) Ileal Exclusion for Refractory Symptomatic Cholestasis in Alagille Syndrome. *Journal of Pediatric Surgery*, **42**, 800-805.
- [8] Ganschow, R., Grabhorn, E., Helmke, K., *et al.* (2001) Liver Transplantation in Children with Alagille Syndrome. *Transplant Proceedings*, **33**, 3608-3609.
- [9] Schwartz, R., Rehder, K., Parsons, D., *et al.* (2008) Intense Pruritus and Failure to Thrive in Alagille Syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **58**, S9-S11.