

سندرم آلاژیل

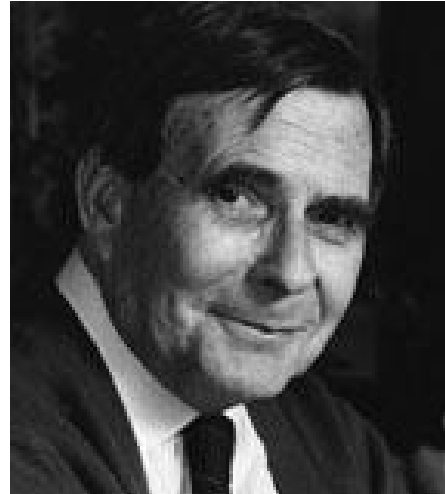
Alagille Syndrome

شاهین اسعدی (دانشجوی ژنتیک مولکولی)، دکتر روشنک سامبرانی (متخصص ژنتیک)، دلشاد عبدالله نیا (کارشناس ارشد بیوتکنولوژی)، مهسا جمالی (دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک)

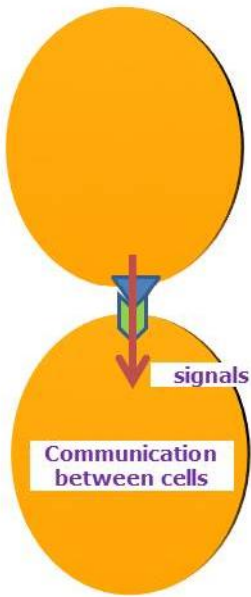


نگارنده مسئول: شاهین اسعدی (Geneticist)

سندرم آلاژیل یک اختلال ژنتیکی است که کبد، قلب، کلیه و سیستم‌های دیگر بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. مشکلات در ارتباط با این اختلال در اوایل دوران کودکی آشکار می‌شود. سندرم آلاژیل از الگوی وراثتی اتوزومال غالب پیروی می‌کند و فرکانس این بیماری ۱ در هر ۱۰۰۰۰۰ تولد زنده می‌باشد. این بیماری برای اولین بار در سال ۱۹۷۰ توسط دکتر دنیل آلاژیل متخصص کبد و دستگاه گوارشی گزارش گردید.



Alagille Syndrome
Defective genes: JAG1; NOTCH2



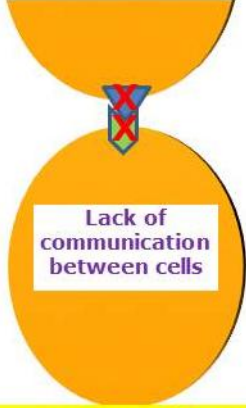
Normal Cells

The JAG1 gene product, Jagged-1, is involved in signaling between cells. It connects with adjacent cells via the Notch receptor. After the two connect, signals pass between the cells to control development in a growing embryo. Besides the eyes, this signaling also occurs in tissues such as heart, liver, ears, and spinal column.



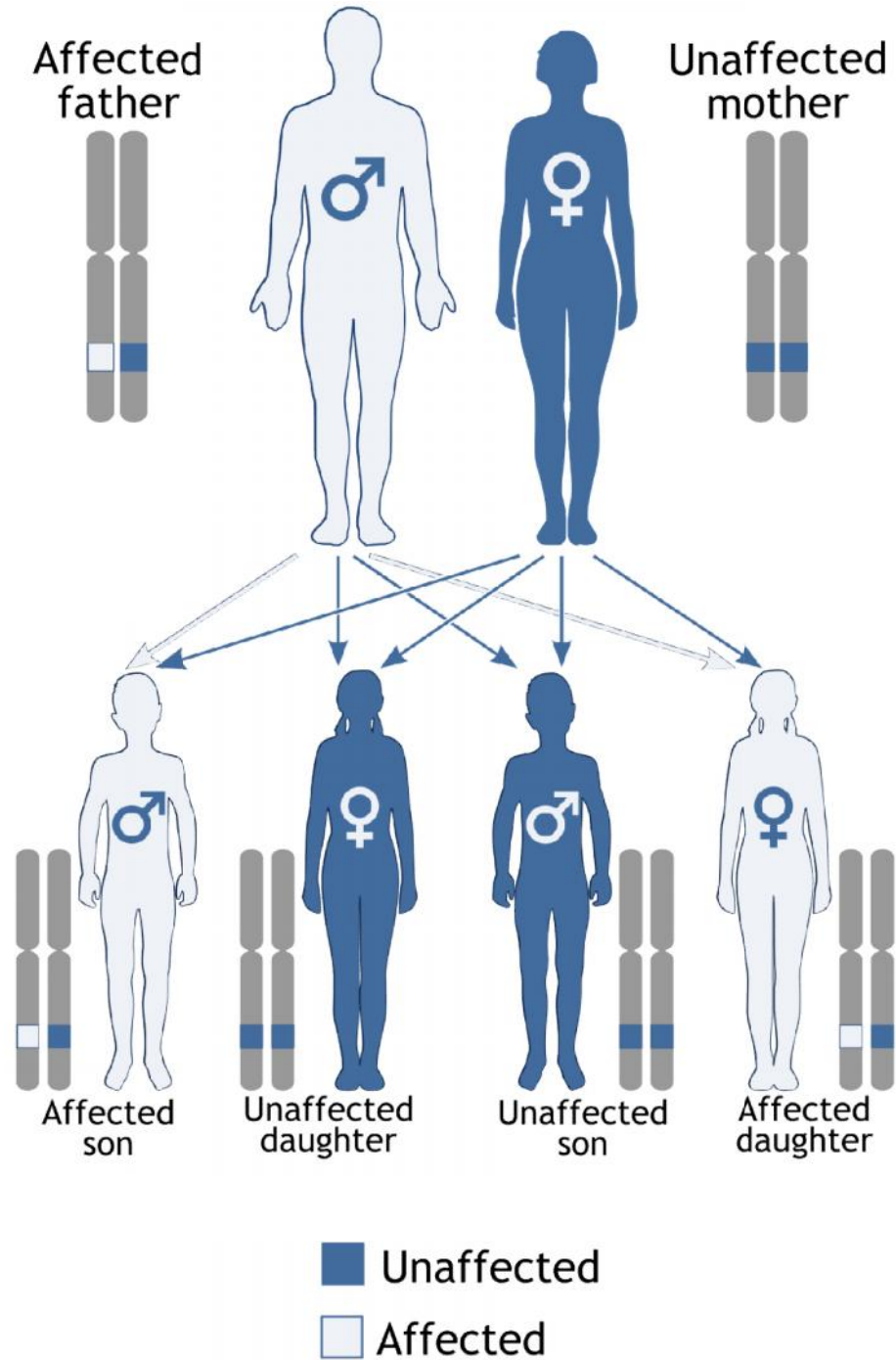
Marc E. Tischler, PhD
Dept of Chemistry &
Biochemistry
Univ of Arizona

The mutated JAG1 or NOTCH2 genes prevents proper signaling between adjacent cells in certain tissues of the growing embryo. Ocular findings in this syndrome often have little functional effect. A wide variety of systemic changes may occur leading to serious malformations



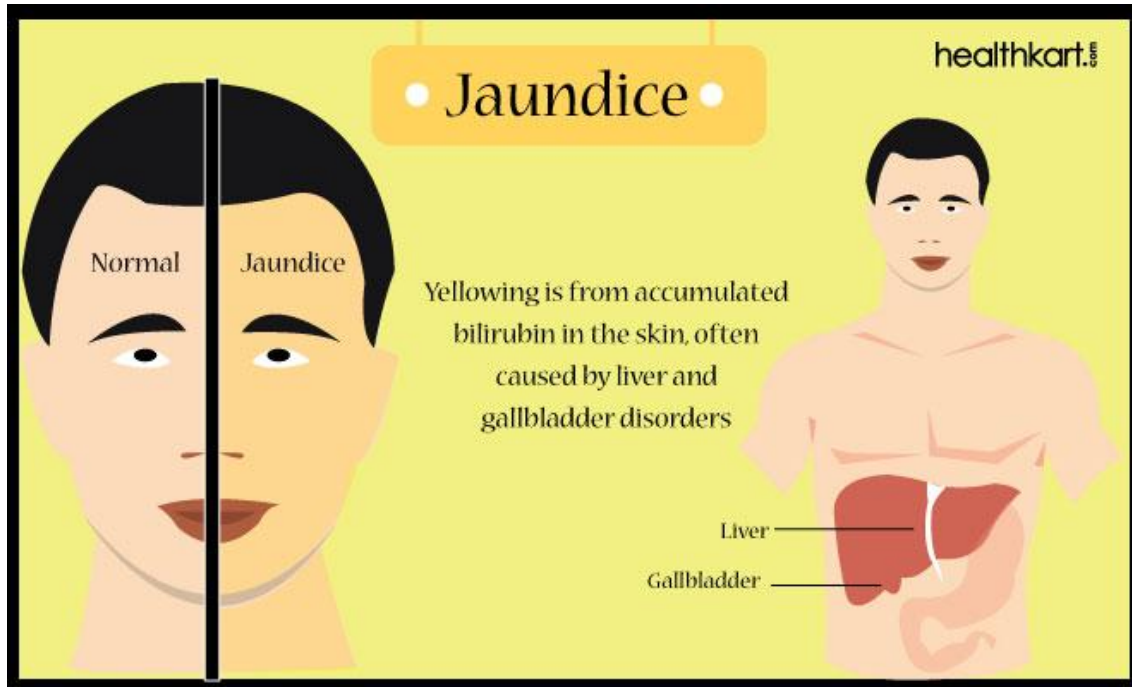
Mutated Cells

Autosomal dominant



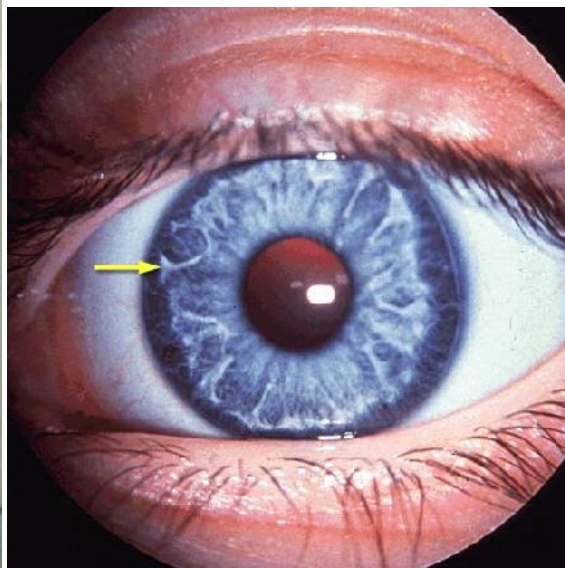
علائم بالینی سندرم آلاژیل

شدت این اختلال از خفیف تا شدید، مثلاً در پیوند قلب یا کبد بسته به سن فیزیولوژیک اهداء کننده نیز متغیر است. علائم و نشانه‌های ناشی از آسیب کبدی در سندرم آلاژیل ممکن است شامل یک اثر خفیف از رنگ زرد در پوست و سفیدی چشم (یرقان)، خارش و تجمع کلسترول در پوست باشد.



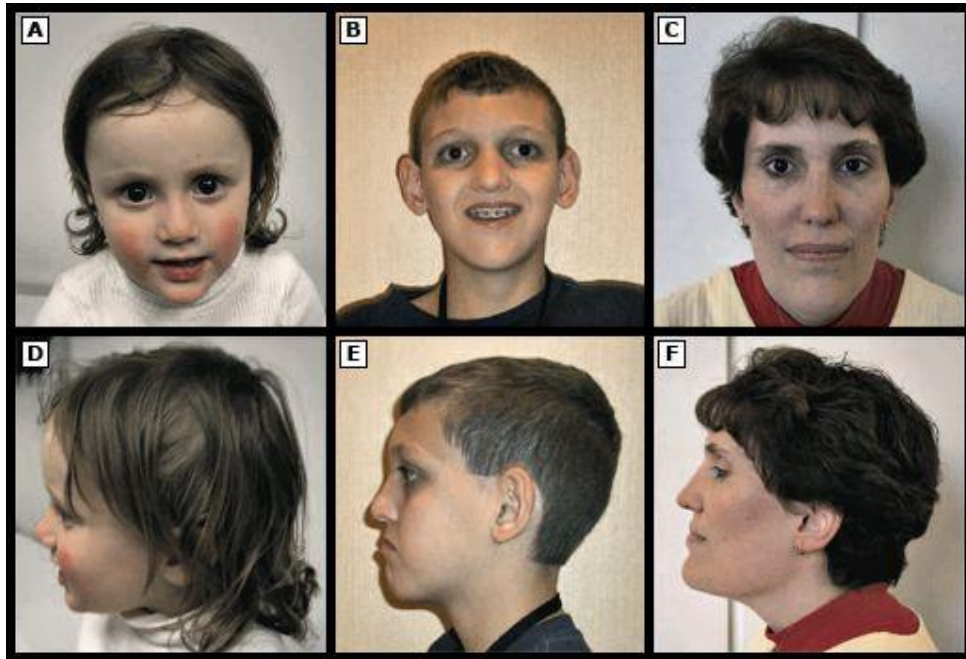
بیوپسی کبد در سندرم آلاژیل ممکن است مجاری صفراوی را در چند نقطه مسدود و یا در برخی موارد انسداد کامل مجاری صفراوی را نشان دهد. علاوه بر هیپوپلازی (تشکیل نشدن کامل) مجاری صفراوی داخل کبدی که منجر به کلستاز می‌شود، نوزادان مبتلا به این نشانگان (سندرم)، ممکن است دچار آنومالی‌های صورت، قلب (بصورت تنگی دریچه ریوی یا تنگی محیطی عروق ریوی و تترالوژی فالوت)، ستون فقرات (مهره پروانه‌ای)، چشم (امبریوتوکسین خلفی) و کلیه (دیسپلازی کلیه) باشند. بیماران در نتیجه آن دچار

سطح کلسترول خونی بالا و گزانتوم‌های پوستی همراه آن هستند. رشد ناکافی و عقب‌ماندگی ذهنی خفیف هم گاهی وجود دارد.



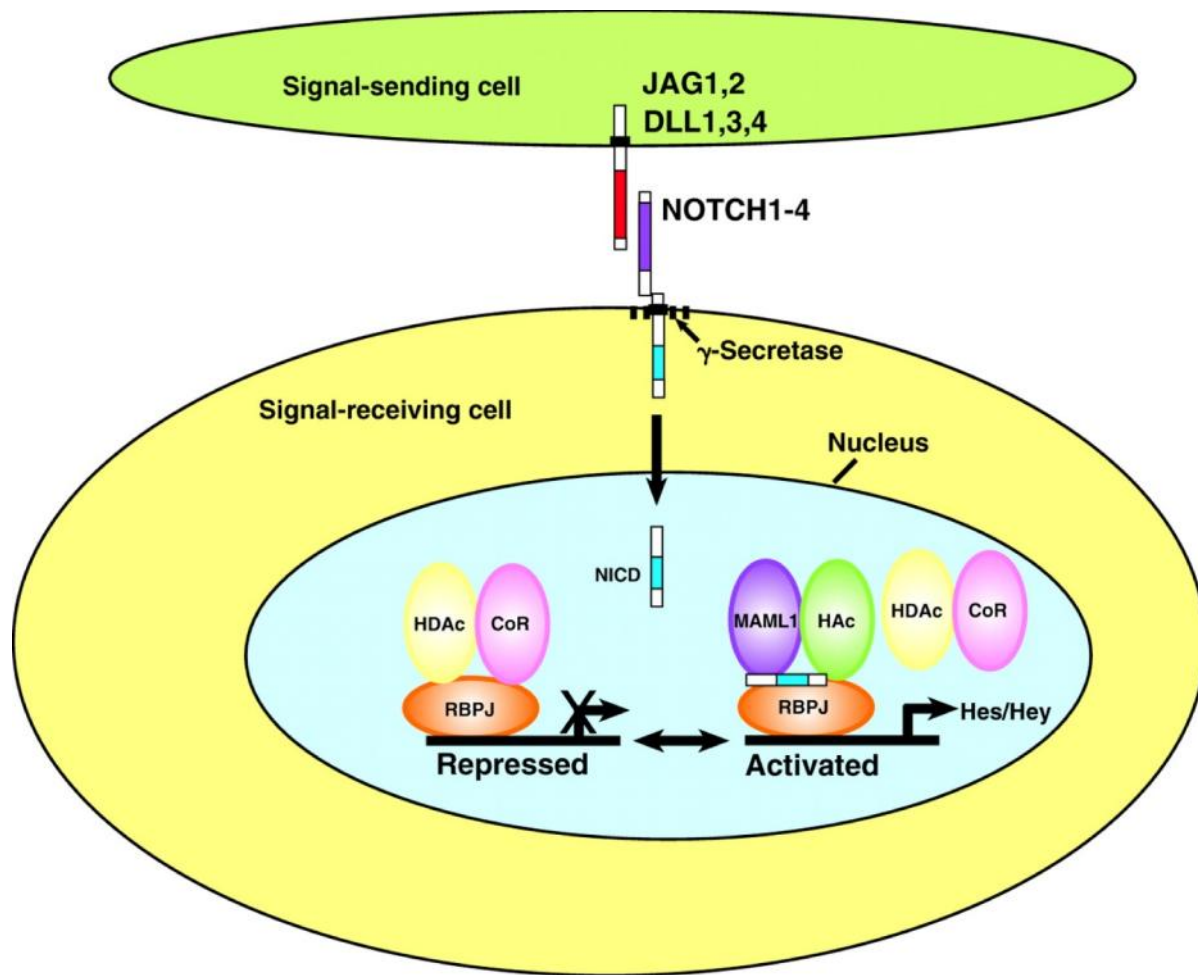
تترالوژی فالوت یک نقص قلبی عروقی شایع در مبتلایان سندرم آلاژیل است. این نقص از چهار اختلال جداگانه تنگی جداره عروق ریوی (دستگاه تنفسی) یا انسداد عروق ریوی، اختلال آئورت، نقص دیواره بین بطنی و هایپرتروفی بطن راست تشکیل شده است. محدوده مرگ‌ومیر در صورت عدم درمان تترالوژی فالوت در مبتلایان با درجه سنی ۱۰ سال به میزان 70% و در افراد بالای ۴۰ سال به میزان 95% می‌باشد، با این حال عمل جراحی کامل و دقیق می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی طول عمر و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سندرم آلاژیل را بهبود بخشد. افراد مبتلا به سندرم آلاژیل دارای ویژگی‌های مشترک در صورت از جمله پیشانی برجسته، چشم‌های درشت و چانه کوچک هستند.



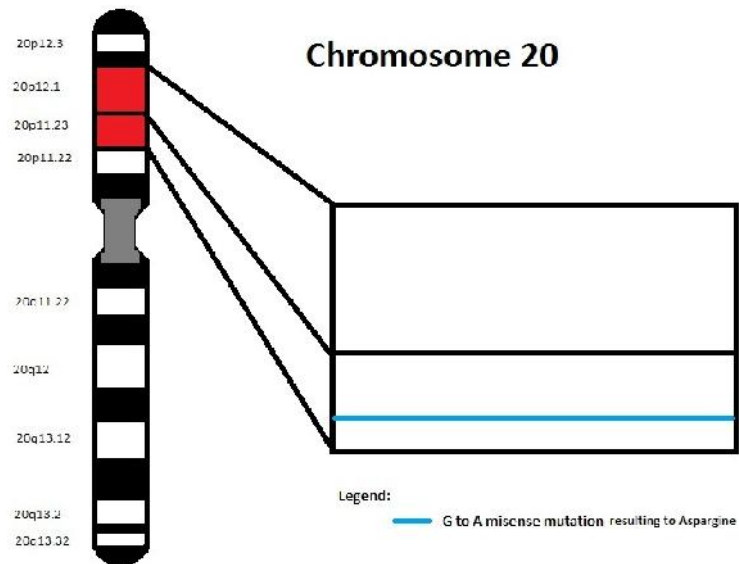
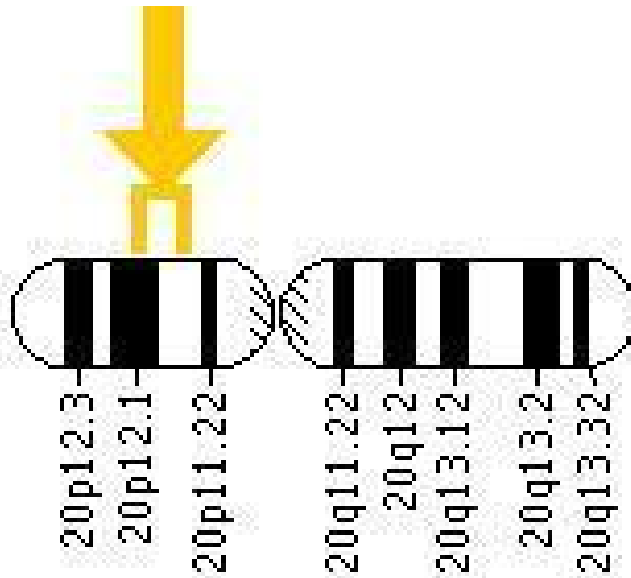


ژنتیک مولکولی سندرم آلزایل

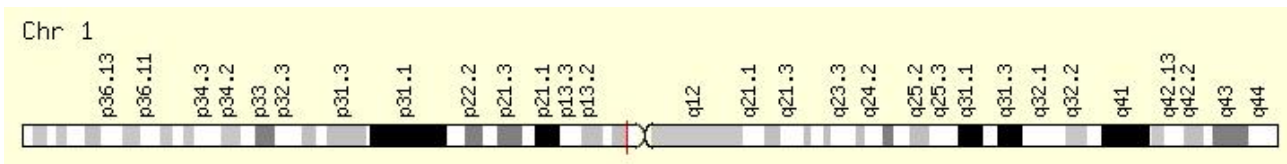
سندرم آلزایل در اثر جهش ژن های JAG1 و NOTCH2 ایجاد می شود. این اختلال از الگوی اتوزومال غالب تبعیت می کند؛ بدین معنا که فقط یک کپی از ژن های جهش یافته مذکور برای ایجاد سندرم آلزایل کافی است.

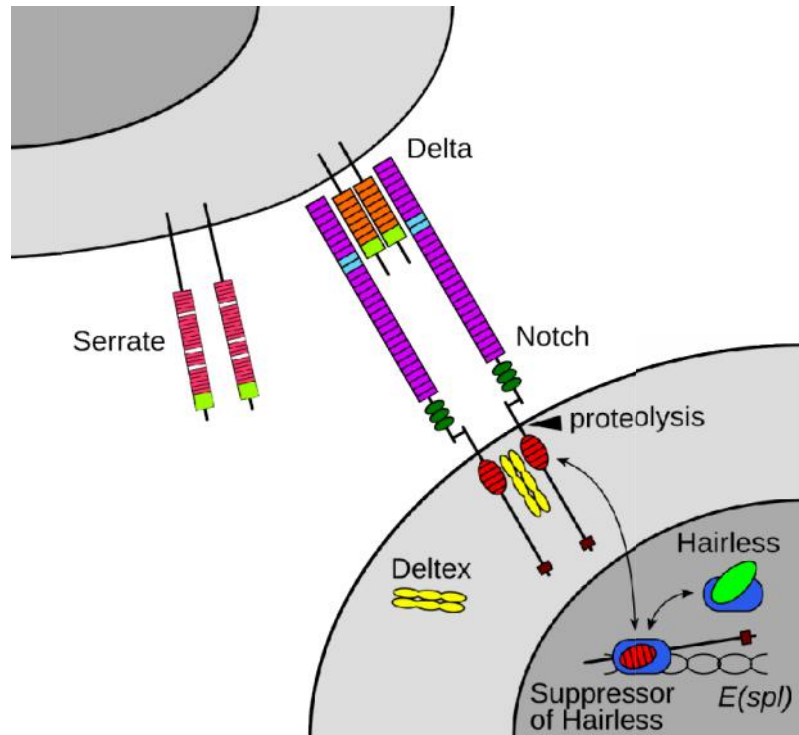


این سندرم حتی در میان خانواده‌هایی که سابقه سندرم آلزایل را ندارند نیز رخ می‌دهد. ژن **JAG1** در بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۲۰ بصورت **20p12.2, 20p12.1** مستقر است. این ژن مسئول تنظیم سرنوشت سلول در بسیاری از سیستم‌های بدن است که عامل فعال شدن مسیر پروتئولیتیک در سلول‌های بدن می‌باشد.



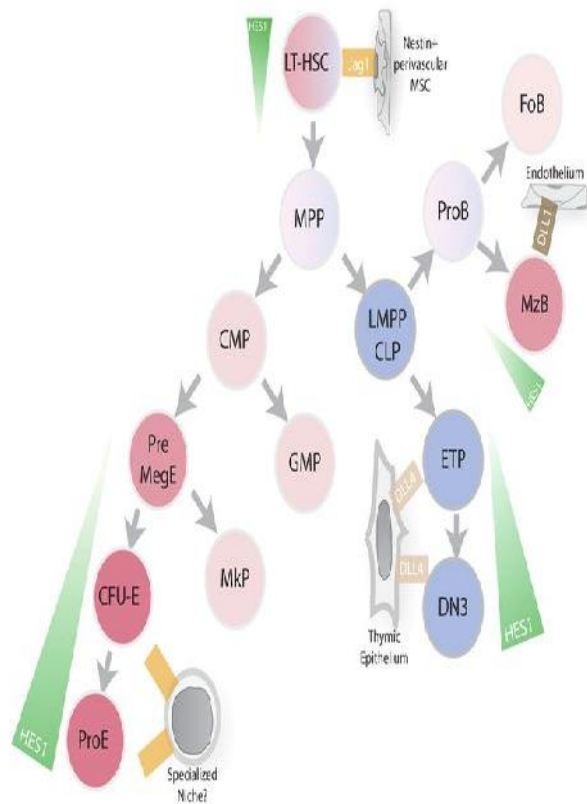
ژن NOTCH2 در بازوی کوتاه کروموزوم شماره ۱ بصورت 1p13.3 مستقر است. این ژن در سیستم عصبی مسئول مسیر سیگنالینگ سلول در تبادل اطلاعات دستگاه گلژی جهت تنظیم فرایندهای بیولوژیکی می‌باشد، همچنین این ژن ممکن است در عروق کرونری، کلیه‌ها و کبد نیز ایفای نقش داشته باشد.





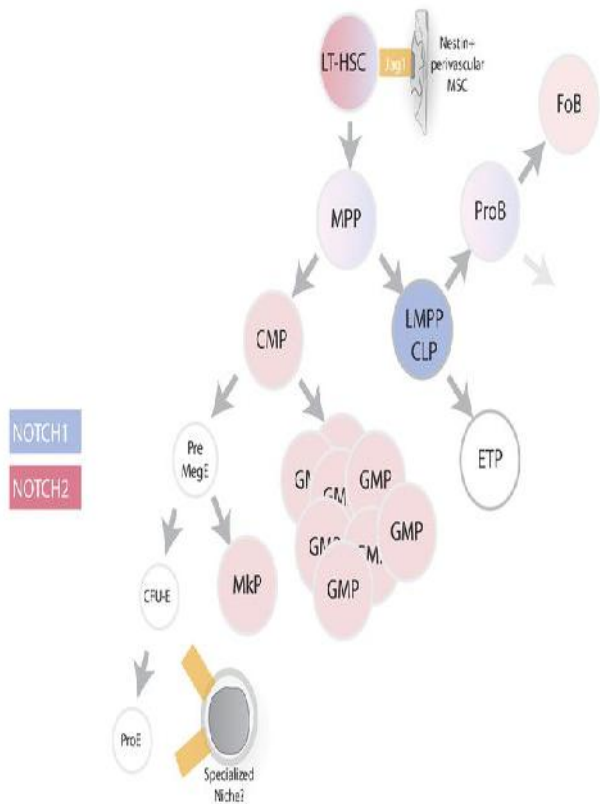
A

Wild Type



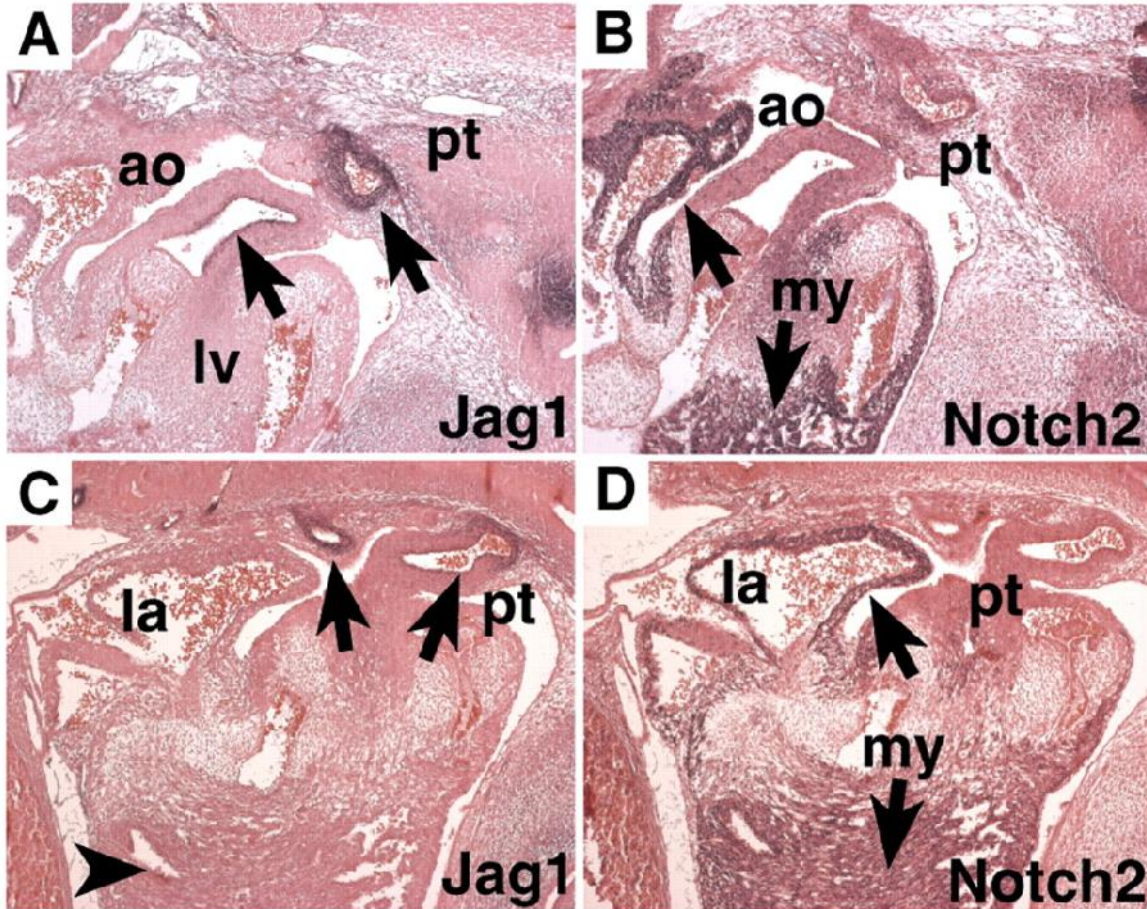
B

Notch deficient

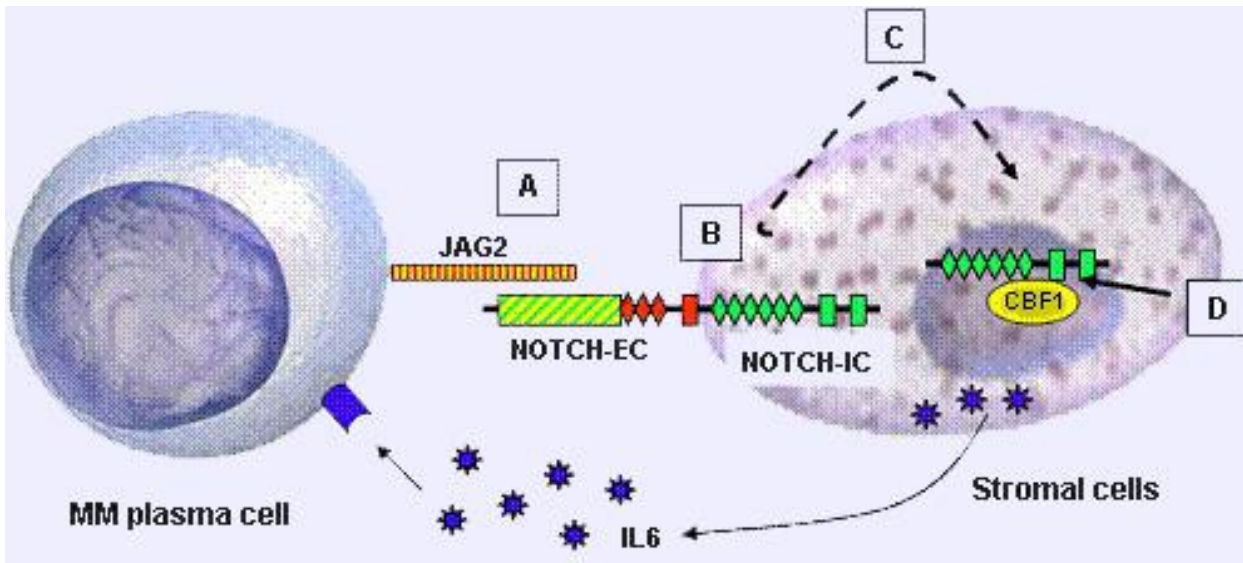


مسیر درمانی سندرم آلاژیل

در حال حاضر هیچ درمان شناخته‌شده‌ای برای سندرم آلاژیل وجود ندارد، اما از درمان‌های در دسترس می‌توان به بهبود عملکرد قلب، کاهش اثرات اختلالات کبدی، کلیه‌ها و بهبود عملکرد طحال نیز اشاره کرد.

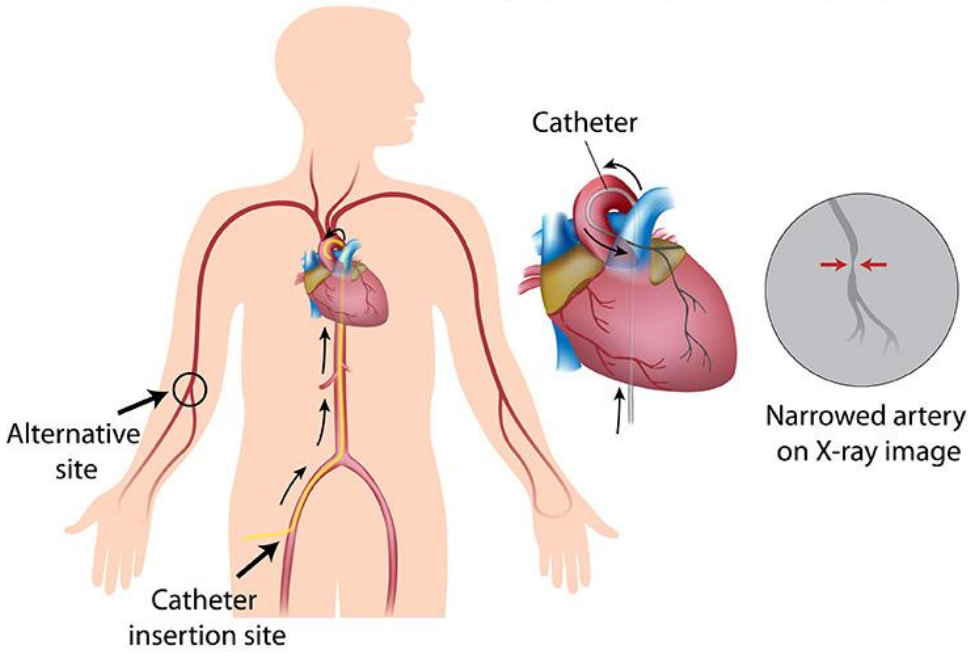


برای بهبود عملکرد صغرا از داروی اورسودیول می‌توان استفاده کرد. برای کاهش خارش پوست می‌توان از هیدروکسیزین، کلوستیرامین، ریفامپیسین، فنوباربیتال و نالترکسون استفاده کرد. همچنین بسیاری از بیماران مبتلا به سندرم آلاژیل برای بهبود عملکرد صغرا از دوزهای بالای مولتی‌ویتامین که شامل ویتامین‌های K، E، D، A است نیز استفاده می‌کنند.

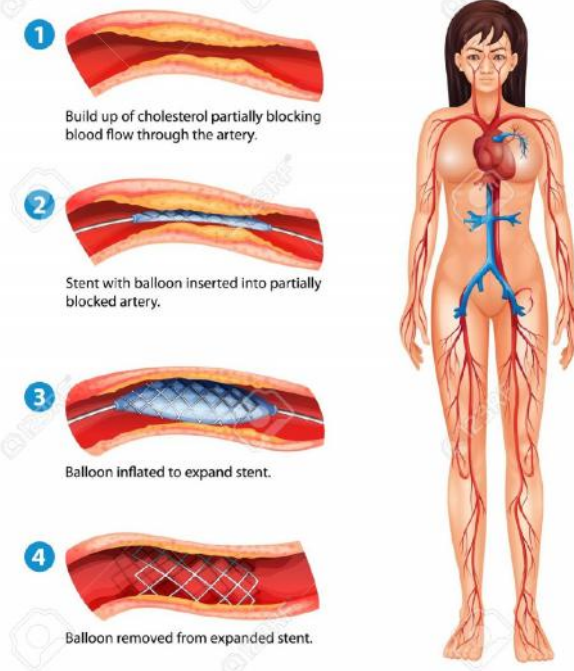


جراحی نیز گاهی اوقات برای ترمیم نقص قلبی در بیماران مبتلا به سندرم آلاژیل مورد استفاده قرار می‌گیرد. همچنین به دلیل شریان‌های ریوی باریک در مبتلایان سندرم آلاژیل، اغلب یک فرآیند کاتتریزاسیون مشابه آنژیوپلاستی برای گسترش عروق کرونری به منظور کاهش فشار در سمت راست قلب ممکن است مورد استفاده قرار گیرد. در موارد متوسط تا شدید سندرم آلاژیل، ممکن است در شریان‌ها برای افزایش قطرشان، استنت گذاری شود. پیوند کبد در موارد شدید سندرم آلاژیل جایگزین مناسب‌تری نسبت به داروها است.

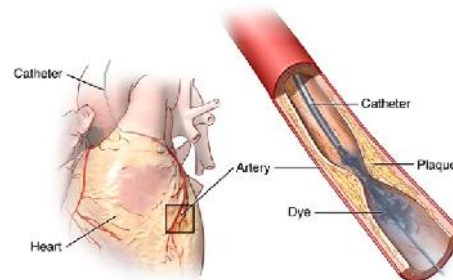
Cardiac Catheterization



Stent with Balloon Angioplasty



Coronary angiography vessel dye injection



References:

1. Alagille D, Odièvre M, Gautier M, Dommergues JP (January 1975). "Hepatic ductular hypoplasia associated with characteristic facies, vertebral malformations, retarded physical, mental, and sexual development, and cardiac murmur". *J. Pediatr.* **86** (1): 63–71.
2. Oda, T, Elkahloun, A.G, Pike, B.L, Okajima, K, Krantz, I.D, Genin, A, Piccoli, D.A, Meltzer, P.S, Spinner, N.B, Collins, F.S and Chandrasekharappa, S.C, 1997. Mutations in the human Jagged1 gene are responsible for Alagille syndrome. *Nat. Genet.* pp. 235-242.
3. Kamath, B.M, Bauer, R.C, Loomes, K.M, Chao, G, Gerfen, J, Hutchinson, A, Hardikar, W, Hirschfield, G, Jara, P, Krantz, I.D, Lapunzina, P, Leonard, L, Ling, S,

- Ng, V.L., Hoang, P.L., Piccoli, D.A. and Spinner, N.B., 2012. NOTCH2 mutations in Alagille syndrome. *J Med Genet* 49: 138-44.
4. Rosalie David A, Contis G (1996). "Paleopathology on schistosomiasis in Egyptian mummies". *Parasitol. Today (Regul. Ed.)* 12 (4): 167.
 5. H S.J. Lee, ed. (1999). *Dates in Gastroenterology: A Chronological Record of Progress in Gastroenterology over the Last Millennium (Landmarks in Medicine)*. Informa Healthcare.
 6. Moodley J; Singh B; Lalloo S; Pershad S; et al. (2001). "Non-operative management of haemobilia". *The British journal of surgery* **88** (8): 1073–6.
 7. van de Laar FA, Bor H, van de Lisdonk EH. (2008). "Prevalence of zebras in general practice: data from the Continuous Morbidity Registration Nijmegen.". *Eur J Gen Pract.* 14. Suppl 1 (s1): 44–6.
 8. Adams, M.; Smith, U. M.; Logan, C. V.; Johnson, C. A. (2008). "Recent advances in the molecular pathology, cell biology and genetics of ciliopathies". *Journal of Medical Genetics* 45 (5): 257–267.
 9. Davenport, J. R. (2005). "An incredible decade for the primary cilium: A look at a once-forgotten organelle". *AJP: Renal Physiology* **289** (6): F1159–F1169.
 10. Ballbriga, Angel (1991). "One century of pediatrics in Europe (section: development of pediatric hospitals in Europe)". In Nichols, Burford L.; et al. *History of Paediatrics 1850–1950*. Nestlé Nutrition Workshop Series **22**. New York: Raven Press. pp. 6–8.