

Síndrome de Alagille: uma revisão bibliográfica

Alagille syndrome: a bibliographic review

Síndrome de Alagille: una revisión bibliográfica

Bento Saraiva Silva¹, Caroline Viana de Sousa¹, Ellen Cristina Gomes Tigre¹, João Vichthor Oliveira Sousa¹, Karoline Silva Oliveira¹, Kevilli Andrade dos Santos¹, Paulo Brunno Morais Rocha¹, Pedro Paulo de Sousa Silveira¹, Osvaldo Gomes Pereira Junior¹, Antônio Carlos Melo Lima Filho¹.

RESUMO

Objetivo: Compreender a fisiopatologia da Síndrome de Alagille (SAG) e suas formas de tratamento. **Revisão bibliográfica:** A SAG é uma doença multissistêmica autossômica crônica rara, caracterizada pela escassez de ductos biliares interlobulares e por uma grande variabilidade clínica que envolve órgãos e sistema. Dados epidemiológicos demonstram que essa doença afeta cerca de 1 a cada 30.000 nascidos vivos. As mutações genéticas causadas pela SAG podem afetar os olhos, o coração, os ossos, a face e principalmente o fígado. Da mesma forma, a mortalidade varia em média de 10 a 20%, sendo que em casos de problemas ou transplantes hepáticos a variação é de 25%, problemas cardíacos 15% e hemorragia cerebral em 25% dos casos de mortes. A forma de tratamento consiste no uso de fármacos com associação de vitaminas lipossolúveis e, em casos mais graves, o transplante hepático. **Considerações finais:** O diagnóstico e tratamento devem ser tratados com bastante atenção juntamente com uma equipe multidisciplinar para um melhor prognóstico para o paciente, assim oferecendo uma melhor qualidade de vida.

Palavras-chave: Síndrome de Alagille, *Jagged 1*, Receptor Notch2, Doença hepática.

ABSTRACT

Objective: To understand the pathophysiology of Alagille Syndrome (SAG) and its forms of treatment. **Bibliographic review:** SAG is a rare chronic autosomal multisystem disease, characterized by the scarcity of interlobular bile ducts and by a great clinical variability that involves organs and system. Epidemiological data say that this disease affects about 1 in every 30,000 live births. The genetic mutations caused by SAG can affect the eyes, heart, bones, face and especially the liver. In the same way, the mortality averages from 10 to 20%, and in cases of liver problems or transplants the variation is 25%, heart problems 15% and brain hemorrhage in 25% of deaths. The form of treatment consists of the use of drugs with an association of fat-soluble vitamins and, in more severe cases, liver transplantation. **Final considerations:** The diagnosis and treatment must be treated with great care together with a multidisciplinary team for a better prognosis for the patient, thus offering a better quality of life.

Keywords: Alagille syndrome, *Jagged 1*, Notch2 receptor, Hepatic disease.

RESUMEN

Objetivo: Comprender la fisiopatología del Síndrome de Alagille (SAG) y sus formas de tratamiento. **Revisión bibliográfica:** La SAG es una rara enfermedad crónica autosómica multissistémica, caracterizada por la escasez de vías biliares interlobulillares y por una gran variabilidad clínica que involucra órganos y sistemas. Los datos epidemiológicos demuestran que esta enfermedad afecta aproximadamente a 1 de cada 30.000 nacidos vivos. Las mutaciones genéticas causadas por SAG pueden afectar los ojos, el

¹ Universidade CEUMA (UNICEUMA), Imperatriz - MA.

corazón, los huesos, la cara y especialmente el hígado. La mortalidad promedia del 10 al 20%, y en casos de problemas hepáticos o trasplantes la variación es del 25%, problemas cardíacos del 15% y hemorragia cerebral en el 25% de las muertes. La forma de tratamiento consiste en el uso de fármacos con asociación de vitaminas liposolubles y, en los casos más graves, trasplante hepático. **Consideraciones finales:** El diagnóstico y tratamiento debe ser tratado con mucho cuidado junto con un equipo multidisciplinario para un mejor pronóstico del paciente, ofreciendo así una mejor calidad de vida.

Palabras-clave: Síndrome de Alagille, Jagged 1, Receptor Notch2, Enfermedad hepática.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Alagille (SAG), conhecida por Síndrome de Alagille-Watson ou displasia arteriohepática, foi inicialmente descoberta em 1969 por Alagille. Atualmente, ela é entendida como uma doença multissistêmica autossômica crônica rara, caracterizada pela escassez de ductos biliares interlobulares e por uma grande variabilidade clínica que envolve órgãos e sistemas. Dentre estas alterações desencadeadas pela síndrome destacam-se os defeitos cardíacos, representados por alterações nas artérias pulmonares, além de efeitos sobre os tecidos esqueléticos presentes na forma de vertebrae em asas de borboleta e irregularidades na estrutura facial (HANKEOVA S, 2021; CARRIJO NG e KOHUT TJ, et al., 2021).

Além disso, os pacientes podem ainda apresentar problemas oftalmológicos, falha no crescimento, anormalidades na função renal, esplenomegalia, lesões pancreáticas e, sendo uma não muito recorrente, a deficiência de vitamina K (CARRIJO N e KOHUT TJ, et al., 2021).

De forma geral, entende-se que essa patologia é causada principalmente nos genes *Jagged1* (*JAG1*), cerca de mais de 97% dos casos, e o gene *Notch2* em cerca de 3%. Devido a alta participação de ambos os genes no desenvolvimento da doença, a SAG pode ser do tipo 1, quando associada ao gene *JAG1*, ou tipo 2, quando causada por alterações no gene *Notch2* (ORTEGA PSN, et al., 2017).

O gene *JAG1* possui em média de 694 variantes patogênicas, enquanto o gene *Notch2* tem-se em média 19 variantes, dado esse levantamento até o ano de 2019. Ambos os genes estão relacionados ao desenvolvimento normal dos canais biliares e diferenciação de hepatoblastos em colangiócitos ou hepatócitos, sendo observado que mutações nos mesmos comprometem o desenvolvimento hepático (SCHINDLER EA, et al., 2021).

Assim, em boa parte dos casos, essa mutação não tem como origem a herança de genes *JAG1* e *Notch2* dos pais, mas sim o desenvolvimento de alterações nas estruturas destes genes no próprio indivíduo (BRENNAN A, et al., 2017). Desta forma o presente artigo apresenta as características da patologia da SAG, destacando a função dos genes *JAG1* e *Notch2*, assim como revisa os seus sintomas, diagnóstico e formas de tratamento por meio de uma revisão de bibliografia.

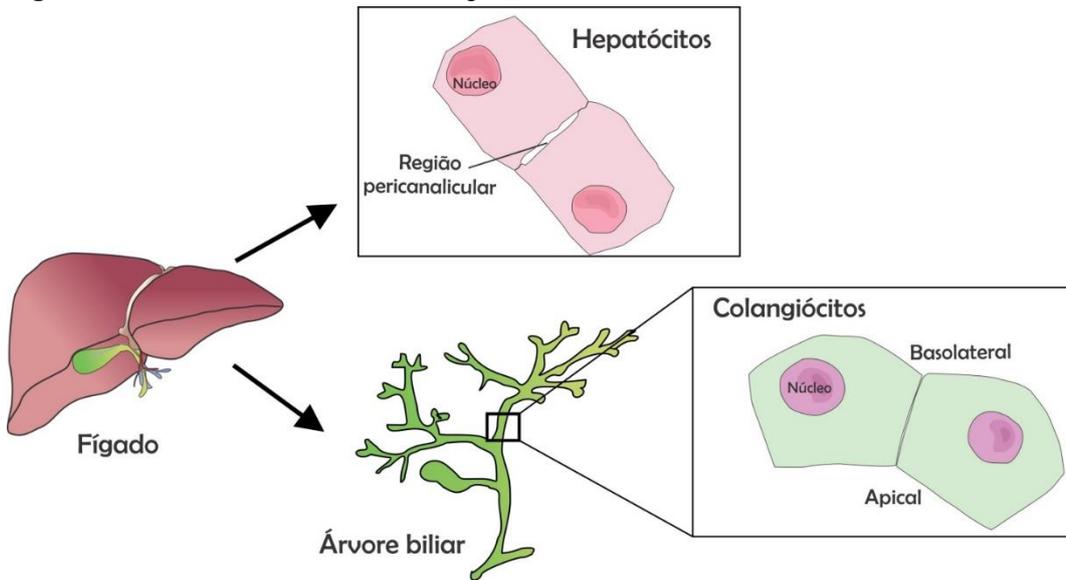
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Relatada pela primeira vez pelo médico Daniel Alagille em 1969, a SAG é uma doença genética do tipo autossômica dominante, que possui uma grande variabilidade clínica. Ela pode envolver todo o corpo, sendo os principais órgãos afetados o coração, ossos, rins, olhos, face, sistema nervoso central. Dentre os mesmos, destaca-se o fígado como principal órgão afetado (HANKEOVA S, et al., 2021).

Sabe-se que o fígado é um importante órgão envolvido com o metabolismo de xenobióticos, bem como responsável pela síntese de diversos carboidratos, lipídios e proteínas para o corpo humano. Dentre as suas funções destacam-se principalmente a produção de albumina, responsável pela regulação da pressão osmótica, bem como metabolismo e síntese de lipoproteínas e bile. (LEMONS FS, et al., 2019).

O fígado é formado por dois conjuntos principais de células, os hepatócitos e colangiócitos. Enquanto os hepatócitos formam a bile, a mesma é drenada pelos colangiócitos, que formam o ducto e árvore biliar, sendo armazenada na vesícula (**Figura 1**).

Figura 1 - Constituintes celulares do fígado.



Nota: Imagem criada no Corel Draw. **Fonte:** Silva BS, et al., 2022.

Além disso, o fígado também auxilia na produção de fatores da coagulação e metabolismo energético, por meio do armazenamento ou quebra de glicogênio, de acordo com a necessidade corpórea. Outro fato importante, é que lesões hepáticas causadas por diferentes agentes etiológicos têm em comum a formação de hepatite e desfecho em cirrose hepática, quando não controladas (LEMOS FS, et al., 2019).

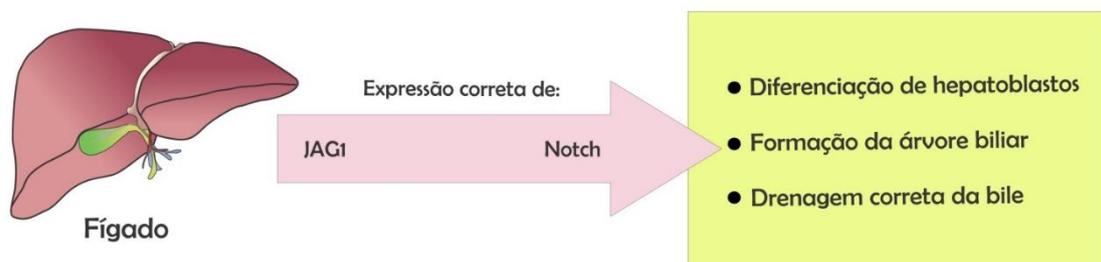
Desta forma, sabe-se que a SAG apresenta uma prevalência de 1:70.000 indivíduos, podendo este valor ser subestimado, uma vez que é baseado em notificações de doenças hepáticas neonatais. Atualmente, não existe testagem específica para as alterações nos genes relacionados ao desenvolvimento da SAG, outro fator que pode estar relacionado com a diminuição da sua prevalência (SALIBA A, et al., 2020).

Neste sentido, etiologicamente as mutações nos genes *JAG1* e *Notch2* representam as principais formas de desenvolvimento da SAG, sendo alterações no gene *JAG1* responsáveis por 97% dos casos e *Notch2*, 3%. Ambos os genes estão relacionados com o desenvolvimento normal do fígado e vias biliares, sendo que alterações nas estruturas destes genes resultam no desenvolvimento de cirroses hepáticas. Desta forma, entende-se que o gene *JAG1* codifica um ligante transmembranar da via de sinalização Notch, alterado em pacientes com SAG (AYOUB MD e KAMATH BM, et al., 2021).

Fisiologicamente, sabe-se que do segundo ao terceiro mês gestacional, há ativação da sinalização Notch nos hepatoblastos do fígado em desenvolvimento por meio da interação com células mesenquimais expressando *JAG1* (FABRIS L, 2019; D'AMICO A, 2021; AYOUB MD e KAMATH BM, et al., 2021).

A participação dos genes *Jagged1* (*JAG1*) e *Notch* no desenvolvimento normal do fígado. A expressão correta dos genes leva à diferenciação de hepatoblastos, bem como na formação correta da árvore biliar e drenagem da bile produzida pelos hepatócitos (**Figura 2**).

Figura 2 - Função dos genes *Jagged1* e *Notch* na fisiologia hepática.



Nota: Criada no Corel Draw. **Fonte:** Silva BS, et al., 2022.

Por sua vez, mutações no gene *Notch2* é a causa de menos de 3% dos casos, sendo eles responsável por codificar uma proteína de sinalização do desenvolvimento e função normais de muitos tecidos do embrião, como o tecido adiposo, tecido biliar e o tecido do sistema vascular, principais tecidos que sofrem alterações, mesmo após o nascimento. A vida de sinalização envolvendo *Notch2* é composta por ligantes como: *JAG1*, e receptores para *Notch2*. A ligação de *Notch2* com seus receptores ativam o domínio intracelular responsável por suas funções (AYOUB MD e KAMATH BM, et al., 2021).

Neste sentido, tanto *JAG1* e *Notch2* possuem domínios extracelulares ligados ao fator de crescimento epidérmico extracelular. Por conta da perda dessas proteínas, há comprometimento do crescimento correto do ducto biliar, resultando em escassez de ductos biliares, principal característica da síndrome (D'AMICO A, et al., 2021).

Assim, quando a sinalização *Notch* é interrompida nos hepatoblastos, pequenos ramos da árvore biliar não se desenvolvem corretamente. Tal fato resulta em uma ductopenia, icterícia e prurido. Em alguns casos, a condição melhora com o tempo, enquanto em 20 a 50% dos casos pode progredir para doença hepática terminal (FABRIS L, et al., 2019).

O feto pode herdar tanto do pai quanto da mãe a mutação nos genes responsáveis pela SAG. Da mesma forma, estas alterações podem acontecer de novo, devido mutações espontâneas não corrigidas. Em ambos os casos, após a não expressão correta dos genes *JAG1* ou *Notch2*, o feto em formação pode apresentar disfunção hepatocelular, bem como hipertensão portal, disfunção cardíaca e hipertensão pulmonar. Devido a variação das manifestações clínicas nas famílias afetadas, a SAG pode ser de difícil identificação, sendo necessário a avaliação genética meticulosa para se conseguir rastrear essa doença (SINGH SP, et al., 2018).

Como já exposto, o fígado é o principal órgão afetado pela SAG com taxas de frequência de acometimento variando de 89 a 100% dos casos. No mesmo, evidenciam-se alterações após o nascimento por meio do aumento da concentração de bilirrubina, classificada como hiperbilirrubinemia. Em alguns casos, observa-se ainda a deficiência na vitamina K, responsável pela ativação de fatores de coagulação II, VII, IX e X. Assim, a deficiência na mesma compromete a cascata de coagulação, resultando em coagulopatias (AYOUB MD e KAMATH BM, 2021; D'AMICO A, et al., 2021).

Como forma de tratamento e prevenção de sangramentos, deve ser feito o acompanhamento do paciente por meio de exames laboratoriais, bem como constante suplementação vitamínica indicada por especialista adequado. Além disso, é observado ainda falha no crescimento de indivíduos com SAG, além de maior risco de fraturas, níveis séricos elevados de sais biliares, por exemplo. Outro sintoma comum é a cor da pele amarelada, com lesões que se localizam nas mãos, joelhos e pregas inguinais, todas elas sendo provocadas por um alto colesterol (AYOUB MD e KAMATH BM, et al., 2021).

Dentre as complicações cardíacas, destacam-se insuficiências causadoras de morbidade e mortalidade em mais de 90% dos pacientes. As principais lesões são do tipo estenose ou hipoplasia da artéria pulmonar, tetralogia de Fallot e estenose aórtica valvar e supravalvar. Nestes casos, devido o risco significativo de óbito, torna-se necessário fazer a avaliação cardíaca rotineira por meio do ecocardiograma e eletrocardiograma (CARMENATES BM e BHENDE VV, et al., 2021).

Por sua vez, alterações esqueléticas nessa síndrome são bastante variáveis. A vértebra de borboleta é relatada em cerca de 33 a 87% dos casos, sendo ela uma consequência da fusão incompleta dos núcleos de condrificação do arco anterior, e pela falha na embriologia da notocorda que origina o sulco sagital. Estas falhas ocorrem entre a terceira e sexta semana de gestação (BHENDE, VV et al, 2021).

Por meio de exames radiológicos é possível observar as alterações ósseas descritas, bem como a presença da vértebra em asa de borboleta, de falanges distais encurtadas e clinodactilia do quinto dedo e sinostose radio-ulnar bilateral. Fisiopatologicamente, a causa desses problemas ósseos está relacionada à colestase crônica, a deficiência de vitamina D e defeitos ósseos intrínsecos pela falha na sinalização do gene *Notch* (AYOUB MD e KAMATH BM, 2021; BHENDE VV, et al, 2021).

Assim, outra importante característica bem presente na SAG são as anormalidades faciais presentes em cerca de 70 a 96% dos portadores dessa síndrome, a qual se apresenta da seguinte forma: testa proeminente, olhos fundos, orelhas enormes, queixo pontudo e proeminente, hipertelorismo, nariz reto com ponta achatada, hipoplasia do terço médio da face (BHENDE VV et al., 2021; AYOUB MD e KAMATH BM, 2021; NASSUR C, et al., 2020).

Assim, quando o paciente possui essas anormalidades a face de forma geral consiste em uma aparência de um triângulo invertido que pode ser associado à diminuição do comprimento do ramo mandibular e a um gônio largo. Outras anormalidades menos frequentes é amicrognatia, uma má formação caracterizada pelo tamanho reduzido do queixo, bem como a fenda palatina (NASSUR C, et al., 2020).

Da mesma forma, problemas oculares também podem ser relatados por pacientes com SAG. Um dos exemplos é o embriotoxon posterior que afeta cerca de 56 a 95% dos pacientes com esta síndrome, em que se caracteriza pela crista arciforme fina de cor cinza esbranquiçada na superfície interna da córnea. Nesses casos há também uma pigmentação da retina, glaucoma congênito, anormalidades pupilares e no disco óptico. Uma importante observação é que todas essas patologias mencionadas ocorrem em muitos casos pela deficiência na produção de vitamina A o qual o paciente deverá usar em doses terapêutica essa vitamina para tratar possíveis doenças oculares proveniente da SAG (PALMA MM, et al., 2021; KATO N, et al., 2021).

As anormalidades renais consistem na expressão do epitélio tubular renal e glomerular, onde o gene *Notch2* é responsável pelo desenvolvimento. O gene *Notch2* é crucial em todas as fases da formação dos rins e desempenha um papel importante para o desenvolvimento do túbulo proximal do néfron e do podócito. Já o gene *JAG1* é responsável pela formação adequado do endotélio dos glomérulos e túbulos coletores em um néfron. Por conta desse grande envolvimento desse gene os portadores da SAG entre 40 a 70% apresentam algum tipo de problema renal (LEE YH, et al., 2021).

Desta forma, destaca-se que dentre os problemas mais recorrentes ao rim apresentam-se nas partes estruturais e funcionais. Como exemplo de alteração na estrutura são observados a agenesia renal, hipoplasia, displasia, formação de cistos renais, hidronefrose, além de obstrução uretero pélvica, sistemas coletores duplex e anomalias vasculares renais e estenose bilateral. Já como exemplo de modificações funcionais, observa-se a acidose tubular renal, glomerulopatia e nefrite tubulointersticial (LEE YH, 2021 e SHIMOHATA H, et al., 2020).

Através de genes irregulares de *Notch2*, a angiogênese também pode ser afetada. Estudos afirmam que a prevalência pode variar de 4% a 38% em pacientes com SAG, mesmo entre pacientes considerados assintomáticos. Estas anormalidades nos vasos sanguíneos resultam em alterações vasculares multi-viscerais, sendo os locais mais afetados por essa alteração os vasos sanguíneos presentes no cérebro, mid-aorta, vasos renais e artérias pulmonares. Nos casos cerebrais podem ainda ocorrer aneurismas, arteriopatia (Moya-Moya – MMA) e dolicoectasia (LEE YH, 2021 e SHIMOHATA H, et al., 2020).

Além disso, os aneurismas identificados em pacientes com SAG são principalmente observados na circulação posterior levando a hemorragia em adultos portadores da síndrome. A MMA está relacionada como uma das causas do acidente vascular cerebral isquêmico ou ataques isquêmicos transitórios em crianças. Da mesma forma, ela relaciona-se ainda com acidente vascular cerebral hemorrágico em adolescentes e adultos (SINGH SP, 2018 e SHIMOHATA H, et al., 2020).

Por sua vez, a síndrome de mid-aortica pode resultar em encefalopatia hipertensiva e insuficiência cardíaca congestiva. Nestes casos, os procedimentos a serem realizados devem preconizar o uso de exames de imagem por um profissional capacitado e uma equipe multidisciplinar, sendo o neurologista o principal médico acompanhante em casos de problemas vasculares. Além disso, dado a participação dos genes *JAG1* e *Notch2* em diversos tecidos, é necessário a avaliação laboratorial completa para se obter o estado da função hepática, renal e inflamatória. Tais medidas são necessárias para a avaliação de correções cirúrgicas para não haver complicações durante o tratamento (SINGH SP, 2018 e SHIMOHATA H, et al., 2020).

Torna-se válido ressaltar ainda que cerca de 40% dos pacientes com SAG podem possuir insuficiência pancreática devido a escassez do ducto biliar. De modo fisiológico, a bile participa da lipossolubilização dos lipídios presentes nos alimentos, enquanto que as lipases provenientes do pâncreas, levam a degradação dos mesmos para absorção na forma que quilomicrons. Devido a hipoplasia da árvore biliar, os lipídios são pouco solubilizados e menos absorvidos pelos enterócitos. Desta forma, é indicativo terapias com base na reposição de enzimas pancreáticas como forma adjuvante do tratamento de pacientes com SAG. Estudos recentes demonstram que o uso desta forma de terapia em pacientes com SAG que sofrem de esteatorrêia, há menor chance de desenvolvimento de quadros de diabetes mellitus com o passar do tempo (SINGH SP, et al., 2018).

Como já citado, pacientes com SAG podem ainda possuir um retardo de crescimento acentuado. Tal desvio se dá através da má absorção de vitaminas e desnutrição que afetam bastante o desenvolvimento fisiológico. Somado a fatores como hipotireoidismo, colestase, anormalidades cardiovasculares e alterações ósseas, há interferência direta no desenvolvimento corpóreo do indivíduo. Em muitos casos é possível identificar também o retardo mental, relacionado com um atraso motor de suas funções neurológicas, casos de deleções citogenéticas significativas no cromossomo 20p12 podem observar esse problema com mais frequência em relação com outros casos que não tenha essa deficiência nesse cromossomo (FABRIS L, et al., 2019).

O tratamento da SAG é feito primeiramente com acompanhamento de uma equipe multidisciplinar para uma melhor avaliação do paciente, uma vez que a síndrome afeta diversas partes do corpo simultaneamente. Inicialmente deve ser feita a avaliação de coceiras, prurido e avaliação dos níveis de transaminases hepáticas e bilirrubinas totais, entrando, se necessário, com uma medicação antipruriginosa (LI J, et al., 2022). Há exemplo têm-se os fármacos como ácido ursodesoxicólico, colestiramina, ondansetron, rifampicina e naltrexona, como apresentado no **Quadro 1** (MENON J, 2022; RIBEIRO CP, 2021).

Quadro 1 - Relação de fármacos para tratamento da Síndrome de Alagille (SAG) e seus mecanismos de ação.

Fármacos	Mecanismo de Ação	Função
Ácido ursodesoxicólico	Agente colerético, hepatoprotetor, colangioprotetor	Excreção de ácidos biliares, diminuindo a toxicidade da bile e inibindo a morte de células hepáticas. Ácido biliar presente na bile humana. Inibe a síntese hepática de colesterol e estimula a síntese de ácidos biliares, estabelecendo o equilíbrio entre eles.
Colestiramina	Resina de troca aniônica não absorvível : Liga-se aos ácidos biliares	Resina que adsorve e combina-se aos ácidos biliares do intestino para formar um complexo insolúvel que é excretado nas fezes. Isso resulta em uma contínua, embora parcial, remoção de ácidos biliares a partir da circulação entero-hepática, impedindo a sua reabsorção. O aumento da perda fecal de ácidos biliares leva a um aumento da oxidação do colesterol em ácidos biliar. Redução dos níveis séricos de ácidos biliares reduz o excesso de ácidos biliares depositado na pele resultando na diminuição do prurido.
Ondansetrona	Inibidor de 5-hidroxitriptamina 3 (5 HT3)	Controle do prurido induzido por opioides, aproveitando-se o fato de haver entrecruzamento entre as vias dos opioides e da serotonina no SNC.
Rifampicina	Indução do citocromo P450, hidroxilação de ácidos biliares	Deteção de substâncias tóxicas estranhas, com conseqüente regulação da expressão de proteínas de transporte hepático e enzimas metabólicas, responsáveis pelo processo de desintoxicação e eliminação dessas substâncias via enzimas do citocromo P450, nomeadamente a CYP3A4.
Naltrexona	Antagonista opióide	Casos de prurido colestático refratário.

Fonte: Silva BS, et al., 2022; Baseado em: Menon J, et al., 2022; Ribeiro CP, et al., 2021.

O ácido ursodesoxicólico é um ácido biliar hidrofílico, que é usado como um fármaco com a finalidade hepatoprotetora da colestase e hepatite crônica. Ele aumenta a fluidez da bile, reduzindo complicações associadas a colestase. Devido o deslocamento dos ácidos biliares hidrofóbicos, o fármaco garante a proteção das membranas hepatocíticas, sendo considerado um citoprotetor e antiapoptótico (CHEN YS, et al., 2019).

A colestiramina é uma resina de troca aniônica forte, em que pode trocar os seus ânions cloreto com ácidos biliares aniônicos do trato gastrointestinal por meio de uma ligação forte com a matriz de resina. Desta forma, esse fármaco é usado para diminuir os níveis elevados de colesterol no sangue, em que as lipoproteínas de baixa densidade são as mais reduzidas. A colestiramina também trata o prurido causado pelo bloqueio das vias biliares da vesícula biliar (RIAZ S e JOHN S, 2021).

A Naltrexona é um antagonista receptor opióide, que é eficaz para o tratamento de prurido, dermatite atópica e urticaria crônica relacionados a SAG. Seu mecanismo de ação consiste na modificação de percepção da dor e/ou prurido com antagonista opióides e os inibidores seletivos de receptação da serotonina (SILVESTRE AR, et al., 2020).

Por sua vez, o ondansetrona controla o prurido induzido por opióides, utilizando o entrecruzamento entre vias dos opióides e da serotonina no sistema nervoso central. Além da ação opióide exemplificada pela naltrexona, esse fármaco funciona como antagonista do receptor de serotonina do tipo 3 (5HT3) de forma seletiva. Uma vez que a serotonina é liberada no intestino delgado, há bloqueio da sinalização serotoninérgica com consequente redução da motilidade do trato gastrointestinal (GRIDDINE A, et al., 2018).

A rifampicina é um antibiótico semi-sintético, inibidor da polimerase que pode encurtar a duração da colestase e melhorar o prurido. Tal ação ocorre devido a indução do citocromo p450, um segundo efeito além da inibição das polimerases, ocorrendo a hidroxilação de ácidos biliares e redução da colestase (PORTA G, et al., 2021).

O uso de inibidores do transportador ileal de ácidos biliares, tem a opção do maralixibat que auxilia na limitação a circulação entero-hepática, assim reduzindo os ácidos biliares que retornam para o fígado. Outra forma de tratamento é a derivação biliar externa parcial que é altamente invasiva, ela tem como objetivo reduzir os ácidos biliares globais presentes no sangue, ela muitas vezes tem um sucesso considerável adequado no controle e redução de prurido e xantomas (SANCHEZ P, et al., 2021). Em casos mais graves, pode ser necessário realizar o transplante do fígado, indicado para crianças com colestase progredindo para uma cirrose impossível de tratar com medicamentos ou formas de tratamento alternativas e também para pacientes em estágio terminal em que leva a insuficiência sintética, hipertensão portal, carcinoma hepatocelular e prurido intratável (MENON J, et al., 2022).

O uso de múltiplos fármacos em estudos *in vitro* e *in vivo* de eficácia e segurança seriam uma forma de evitar possíveis efeitos adversos e assim atestar quais propriedades terapêuticas que podem ser usadas, auxiliando o tratamento. Desta forma, além da terapia medicamentosa, deve-se ter ainda um cuidado nutricional no tratamento da SAG, pois o mesmo se dá por meio de dietas enriquecidas em triglicerídeos de cadeia média, cálcio e vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K). Todos esses facilitam na absorção e suplementação de componentes em baixa, induzindo ao melhor funcionamento do fígado, coração, rins, olhos, esqueleto e cérebro (MENON J, et al., 2022; JUNIOR O, et al., 2022; SANCHEZ P, et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desta forma, entende-se que a SAG é um distúrbio multissistêmico, caracterizado pela escassez de ductos biliares e colestase, tendo como causa principal alterações nos genes *JAG1* e *Notch2*. O portador dessa doença pode apresentar patologias presentes no fígado, coração, esqueleto, face, olhos, cérebro, rins e pâncreas. Os tratamentos consistem em fármacos antipruriginosos, inibidores de transporte ileal de ácidos biliares, derivação biliar externa parcial, uso de vitaminas lipossolúveis e o transplante hepático que só é solicitado em casos mais graves onde os tratamentos mencionados já não são eficazes. Através de um acompanhamento multidisciplinar e tratamento adequado é possível se obter uma melhor qualidade de vida ao portador da SAG.

REFERÊNCIAS

1. AYOUB MD, KAMATH BM. Alagille Syndrome: Diagnostic Challenges and Advances in Management. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10(11): 907.
2. BHENDE VV, et al. Síndrome de Alagille Não Hepática Associada a Anomalias Cardioesqueléticas Predominantes: Um Caso Raro. *Cureus*. 2021; 13(8).
3. BRENNAN A, KESAVAN A. Novel heterozygous mutations in JAG1 and NOTCH2 genes in a neonatal patient with Alagille syndrome. *Case Reports in Pediatrics*. 2017; 2017.
4. CARMENATES BM, et al. Síndrome de Alagille: una causa de colestasis del lactante a tener en cuenta. *Revista Archivo Médico de Camagüey*. 2021; 25(5).
5. CARRIJO NG, et al. Principais características da Síndrome de Alagille: revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2021;13(6): e7608.
6. CHEN YS, LIU HM, LEE TY. Ursodeoxycholic acid regulates hepatic energy homeostasis and white adipose tissue macrophages polarization in leptin-deficiency obese mice. *Cells*. 2019; 8(3): 253.
7. D'AMICO A, et al. Neuroradiological findings in Alagille syndrome. *The British Journal of Radiology*. 2022; 95(1129): 20201241.
8. FABRIS L, et al. Patobiología das doenças biliares hereditárias: um roteiro para entender as doenças hepáticas adquiridas. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019; 16(8): 497-511.
9. GRIDDINE A, BUSH JS. Ondansetron. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018.
10. HANKEOVA S, et al. Duct reveals architectural mechanisms contributing to bile duct recovery in a mouse model for Alagille syndrome. *Elife*. 2021; 10(e60916).
11. JUNIOR O, et al. "The Study of the pharmacokinetic predisposition and insilico metabolism of geraniol", *International Journal of Development Research*. 2022; 12(03): 54647-54651.
12. KATO N, et al. Ultra-widefield and anterior-segment optical coherence tomography in Alagille syndrome. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*. 2021; 24(101213).
13. KOHUT TJ, et al. Alagille Syndrome: A Focused Review on Clinical Features, Genetics, and Treatment. In: *Seminars in Liver Disease*. Thieme Medical Publishers, Inc. 2021.
14. LEE YH, et al. A patient with multiple arterial stenosis diagnosed with Alagille syndrome: A case report. *Journal of Genetic Medicine*. 2021; 18(2): 142-146.
15. LI J, et al. Clinical and Genetic Characteristics of Alagille Syndrome in Adults. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2022; 000(0-0).
16. MENON J, et al. Multidisciplinary Management of Alagille Syndrome. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2022; 15(353).
17. NASSUR C, et al. Alagille syndrome: facial characteristics, rare oral manifestations, and management of the case. *Revista Científica do CRO-RJ (Rio de Janeiro Dental Journal)*. 2020; 5(3): 61-65.
18. ORTEGA PSN, et al. Síndrome de Alagille; una patología que tener en cuenta. *Pediatría Atención Primaria*. 2017; 19(75): 267-270.
19. PERIN NM, et al. Avaliação laboratorial do fígado. Documento Científico. Departamento Científico de Hepatologia; Sociedade Catarinense de Pediatria (SCP), 2021; 1-3.
20. PALMA MM, et al. Characterization of the spectrum of ophthalmic changes in patients with alagille syndrome. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2021; 62(7): 27-27.
21. PORTA G, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis associated with USP53 gene mutation in a Brazilian child. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2021; 72(5): 674-676.
22. RIAZ S, JOHN S. Cholestyramine Resin. In: *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. 2021.
23. SALIBA A, et al. Genética e genômica na cardiopatia congênita: uma revisão clínica. *Jornal de Pediatria*. 2020; 96(279-288).
24. SANCHEZ P, et al. Therapeutics Development for Alagille Syndrome. *Frontiers in Pharmacology*. 2021; 12.
25. SCHINDLER EA, et al. Alagille syndrome and risk for hepatocellular carcinoma: Need for increased surveillance in adults with mild liver phenotypes. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2021; 185 (3): 719-731.
26. SHIMOHATA H, et al. An Adult Patient with Alagille Syndrome Showing Mainly Renal Failure and Vascular Abnormality without Liver Manifestation. *Internal Medicine*. 2020; 59(22): 2907-2910.
27. SILVESTRE AR. Fármacos usados no tratamento da dependência de opioides. (Dissertação de Mestrado) em Ciências Farmacêuticas Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde, Porto: 2020, 56p.
28. SINGH SP, et al. Alagille síndrome e o fígado: insights atuais. *Revista Euro asiática de hepato-gastroenterologia*. 2018; 8(2): 40.