

ilmedicopediatra 2025;34(2):13-21;  
doi: 10.36179/2611-5212-2025-08

# La sindrome di Alagille: guida pratica per il pediatra

Fabiola Di Dato, Valeria Delle Cave, Melania Gammella,  
Raffaele Iorio

*UOS Epatologia Pediatrica, AOU Federico II di Napoli; Dipartimento di Scienze  
Mediche Traslazionali, Università di Napoli Federico II*

## Riassunto

La sindrome di Alagille (ALGS) è una rara malattia genetica causata da varianti patogene nei geni *JAG1* o *NOTCH2*. La sindrome coinvolge diversi organi e sistemi, con manifestazioni fenotipiche che interessano principalmente fegato, cuore, apparato scheletrico, reni e occhi. Le manifestazioni cliniche più rilevanti comprendono colestasi cronica, cardiopatie congenite (in particolare la stenosi dell'arteria polmonare), anomalie vertebrali, anomalie oftalmologiche (embriotoxon posteriore, anomalie retiniche), alterazioni vascolari, disturbi renali e tratti facciali caratteristici. A causa dell'espressione pleiotropica della sindrome, la diagnosi di ALGS risulta spesso complessa e tardiva. Per questo motivo è necessario un elevato indice di sospetto clinico e una maggiore consapevolezza da parte dei medici. La gestione efficace della ALGS richiede un approccio multidisciplinare, al fine di affrontare le varie problematiche cliniche, le loro complicanze e garantire un adeguato supporto terapeutico e genetico. Il prurito colestatico rappresenta spesso uno dei sintomi più invalidanti, con un impatto significativo sulla qualità della vita del paziente e della sua famiglia. Negli ultimi anni, nuovi trattamenti farmacologici, come gli inibitori del trasporto degli acidi biliari, hanno dimostrato efficacia nel migliorare il prurito e il benessere dei pazienti con ALGS.

**Parole chiave:** prurito colestatico, stenosi dell'arteria polmonare, inibitori del trasporto degli acidi biliari, *JAG1*, *NOTCH2*

## Corrispondenza

Raffaele Iorio  
riorio@unina.it

Fabiola Di Dato  
fabiola.didato@unina.it

## Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

**How to cite this article:** Di Dato F, Delle Cave V, Gammella M, et al. La sindrome di Alagille: guida pratica per il pediatra. Il Medico Pediatra 2025;34(2):13-21. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2025-08>

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

## Summary

*Alagille syndrome (ALGS) is a rare genetic disorder caused by pathogenic variants in JAG1 or NOTCH2 genes. The syndrome has a multisystemic involvement with phenotypic expression primarily affecting liver, heart, skeletal system, kidneys and eyes. The most prominent clinical manifestations include chronic cholestasis, congenital heart disease (especially pulmonary artery stenosis), vertebral abnormalities, ophthalmologic abnormalities (posterior embryotoxon, retinal anomalies), vascular abnormalities, renal disorders and characteristic facies. Due to the pleiotropic expression of the syndrome, the diagnosis of ALGS is often complex and delayed. For these reasons a high index of suspicion and awareness among clinicians is required. Efficient management of ALGS requires a multidisciplinary approach to manage the complex clinical issues, their complications and provide appropriate therapeutic and genetic support. Cholestatic pruritus often represents one of the most disabling symptoms with*

*a significant impact on quality of life of the patient and his family. In recent years, new pharmacological treatments, such as bile acid transport inhibitors, have shown efficacy in improving itch and the wellness of ALGS patients.*

**Key words:** *cholestatic pruritus, pulmonary artery stenosis, bile acid transport inhibitors, JAG1, NOTCH2*

## Introduzione

La sindrome di Alagille (ALGS) è una patologia genetica rara a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da un coinvolgimento multisistemico che interessa principalmente fegato, cuore, sistema scheletrico, occhio, sistema vascolare e rene. Nella maggioranza dei casi la ALGS è causata da mutazioni nel gene *JAG1*, mentre sono molto più rari i casi dovuti a mutazione del gene *NOTCH2*. Entrambi i geni sono implicati nella differenziazione cellulare che si verifica durante lo sviluppo del feto. *JAG1* e *NOTCH2* codificano per proteine transmembrana coinvolte nella via di segnalazione Notch, e nello specifico, *JAG1* funge da ligando e *NOTCH2* da recettore.

L'alterazione dell'interazione tra *JAG1* e *NOTCH2* può causare diverse alterazioni morfologiche e tra queste rientra la paucità dei dotti biliari che è una delle manifestazioni cliniche principali dell'ALGS. La prevalenza stimata è di circa 1:30.000 – 1:70.000 nati vivi, ma si tratta probabilmente di un dato sottostimato in considerazione dell'estrema variabilità fenotipica e della presenza di casi pauci-asintomatici di difficile identificazione se non specificamente ricercati. Dal punto di vista fenotipico, si va da quadri epatici o cardiaci potenzialmente letali a manifestazioni subcliniche che possono facilmente sfuggire alla valutazione clinica.

Le caratteristiche cosiddette maggiori della ALGS sono: 1) epatopatia colestatica cronica; 2) anomalie cardiache varie (più frequentemente la stenosi dell'arteria polmonare, ma anche tetralogia di Fallot, pervietà del dotto arterioso, coartazione aortica), nel 50% dei casi la cardiopatia è asintomatica e non progressiva; 3) facies caratteristica (fronte prominente, ipertelorismo, occhi infossati, radice nasale appiattita, mento piccolo e appuntito); 4) anomalie scheletriche (più spesso vertebre a farfalla); 5) embriotoxon posteriore (accumulo di materiale pigmentario sulla superficie in-

terna della cornea); 6) manifestazioni renali (displasia renale). I progressi nella diagnostica molecolare hanno permesso una comprensione più ampia del fenotipo della malattia, riconoscendo il coinvolgimento renale come nuovo criterio diagnostico di sospetto dell'ALGS. Esistono pazienti con ALGS che presentano più di una delle suddette caratteristiche e pazienti con una singola manifestazione per cui, a differenza del passato, in cui erano richieste un numero definito di alterazioni cliniche, attualmente il sospetto diagnostico di ALGS va posto anche sulla base di una singola alterazione clinica e/o laboratoristica e/o strumentale che suggerisca l'ALGS.

L'estrema variabilità fenotipica, osservabile anche tra individui portatori della medesima mutazione all'interno della stessa famiglia, rende la diagnosi particolarmente impegnativa. La diagnosi ALGS dovrebbe essere considerata anche in presenza di una storia familiare positiva per ALGS. Attualmente, considerata la diffusa disponibilità della diagnostica molecolare appare opportuno inviare allo specialista i pazienti sospetti per la opportuna prescrizione del test genetico. Una volta confermata la diagnosi, data la trasmissione autosomica dominante della patologia, appare ragionevole sottoporre a screening molecolare i genitori e, se uno dei due è positivo, i rispettivi familiari di primo grado. È chiaro che, se entrambi i genitori risulteranno esenti da mutazioni, si sospetterà nel probando una mutazione *de novo*. Considerato che la prescrizione dei test molecolari tramite il SSN è appannaggio di pochi centri specialistici, è opportuno che il pediatra indirizzi i casi sospetti presso tali centri.

La presa in carico dei pazienti con ALGS richiede non raramente un approccio multidisciplinare per il coinvolgimento significativo di più organi e apparati. Non esiste un trattamento farmacologico specifico per la tale condizione, per cui la gestione si basa sul trattamento

delle singole manifestazioni cliniche. In merito all'epatopatia, questa può essere, talvolta, così severa da rappresentare indicazione all'epatotrapianto. Prima dell'avvento degli inibitori del trasportatore ileale degli acidi biliari (IBAT), anche il prurito intrattabile che i pazienti possono presentare, costituiva da solo un'indicazione all'epatotrapianto. Altre indicazioni, oltre la colestasi severa a esordio neonatale con progressione in cirrosi, sono l'ipertensione portale e più raramente lo scompenso ascitico.

## Come si presenta al pediatra il bambino con sindrome di Alagille?

### Manifestazioni epatiche

La colestasi è una delle caratteristiche più comuni della ALGS e, di solito, si presenta nel periodo neonatale o nei primi mesi di vita, con ittero protratto a iperbilirubinemia diretta. I pazienti con tale esordio tendono ad avere un decorso clinico più grave rispetto ai casi identificati nelle epoche successive e che spesso hanno una colestasi anitterica. L'assenza di ittero può ritardare il sospetto diagnostico. Le conseguenze cliniche della colestasi includono prurito (spesso debilitante e da solo indicazione all'epatotrapianto, quando intrattabile), xantomi cutanei, carenza di vitamine liposolubili, malnutrizione e ritardo di crescita, fino a cirrosi epatica con ipertensione portale e sue complicanze. Solitamente, il prurito tende a manifestarsi non prima dei tre mesi di vita e più frequentemente a partire dai 5-6 mesi. La caratteristica istologica più frequentemente riportata nella ALGS è la scarsità di dotti biliari (definita come un rapporto dotto biliare-tratto portale  $< 0.5$ , rispetto all'intervallo normale che varia da 0.9 a 1.8), ma questa caratteristica può non essere rilevabile se l'esame istologico epatico è effettuato prima dei sei mesi di età. Altre caratteristiche istologiche, tra cui la proliferazione duttulare ed epatite gigantocellulare possono essere riscontrate anche in altre condizioni quali l'atresia delle vie biliari. Negli ultimi anni, il ricorso alla biopsia epatica si è notevolmente ridotto

### Red Flags pediatriche per sospetto di **Sindrome di Alagille**



**Segni epatici (primi mesi / anni di vita):**

- Colestasi neonatale persistente
- Iperbilirubemia diretta
- Prurito severo e refrattario
- Paucità dei dotti biliari all'esame istologico



**Segni cardiaci**

Cardiopatía congenita (spesso stenosi periferica o valvolare dell'arteria polmonare)

- Difetti del setto atrioventricolare



**Segni oculari**

- Embriotoxon posteriore (frequente nei primi esami oculistici)
- Anomalle retiniche



**Segni scheletrici**

- Vertebre a farfalla (evidenziabili con radiografie precoci)



**Segni renali**

- Displasia renale o anomalie del parenchima renale - Disfunzione renale



**Altre red flags pediatriche**

- Ritardo di crescita e scarso incremento ponderale
- Familiarità per ALGS o identificazione di varianti JAG1 / NOTCH2

sia per la disponibilità della diagnosi genetica sia per evitare i rischi connessi alla procedura, in particolare quello emorragico a cui i pazienti con ALGS sono particolarmente esposti per le associate anomalie vascolari che possono presentare. D'altra parte, la paucità dei dotti biliari può essere legata anche a condizioni diverse rispetto all'ALGS.

### Manifestazioni cardiache

Il soggetto con ALGS può presentare diverse anomalie cardiache, tra cui la più comune è la stenosi o ipoplasia dell'arteria polmonare e delle sue diramazioni periferiche, che può variare da forme lievi a quadri emodinamicamente significativi. Altre anomalie conge-

nite associate includono la tetralogia di Fallot, il dotto arterioso pervio, il difetto del setto interatriale o interventricolare e la coartazione dell'aorta. Quando la cardiopatia congenita non è associata alle altre caratteristiche cliniche tipiche e, in particolare, all'epatopatia colestatica, il sospetto diagnostico di ALGS può essere trascurato. Questo è particolarmente rilevante nei pazienti pediatrici in cui la presentazione iniziale può essere isolata a livello cardiaco. La presenza di una cardiopatia congenita rappresenta una delle principali determinanti della sopravvivenza dei pazienti ALGS, influenzandola in modo significativo soprattutto in casi complessi o associati a insufficienza multiorgano e/o complicanze vascolari o renali.

### Manifestazioni vascolari

Le alterazioni vascolari nei soggetti con ALGS possono interessare prevalentemente le arterie cerebrali, addominali e renali. Queste anomalie contribuiscono in modo sostanziale alla morbilità e alla mortalità dei pazienti con ALGS, rendendole un aspetto clinico cruciale da monitorare. Le anomalie vascolari cerebrali comprendono aneurismi dell'arteria basilare e alterazione dell'arteria carotide interna. Queste alterazioni possono predisporre a emorragie intracraniche, ictus ischemici e altri eventi neurologici acuti. In particolare, nell'ALGS è stata osservata anche la "Moyamoya", una patologia cerebrovascolare che comporta occlusione progressiva delle arterie intracraniche con possibili eventi ischemici cerebrali. Il nome "Moyamoya" deriva dal giapponese e significa "nuvola di fumo", riferendosi all'aspetto angiografico della rete di piccoli vasi che si sviluppa per compensare l'ostruzione dell'arteria principale. Altre malformazioni vascolari che possono riscontrarsi sono la stenosi dell'arteria renale e altre anomalie reno-vascolari, con possibile conseguente ipertensione arteriosa secondaria, potenzialmente severa e difficile da controllare, contribuendo ulteriormente al rischio cardiovascolare globale del paziente.

### Caratteristiche facciali

Molti pazienti con ALGS presentano caratteristiche

facciali peculiari, tra cui forma triangolare del viso, fronte prominente, occhi infossati con moderato ipertelorismo, radice nasale appiattita, mento prominente e appuntito. Sebbene la facies tipica del paziente con ALGS sia facilmente riconoscibile a un occhio esperto, può sfuggire a chi non ha consuetudine con tale sindrome. Il fenotipo facciale rappresenta sicuramente una sfida diagnostica in età neonatale, dove i tratti somatici distintivi possono sfuggire anche a un occhio esperto. Talvolta supporta l'orientamento diagnostico l'osservazione delle caratteristiche facciali di uno dei genitori o di uno dei nonni. In età adulta la facies si modifica: il mento diviene progressivamente più prominente fino a configurare un quadro di prognatismo, ed è più predominante rispetto alla fronte.

### Anomalie scheletriche

L'anomalia scheletrica più comune nella ALGS è rappresentata dalle cosiddette vertebre "a farfalla", presenti in circa il 70% dei casi.

Questa condizione deriva da un difetto di fusione dei centri di ossificazione dei corpi vertebrali, che conferisce alla vertebra un aspetto bifido simile a una farfalla, ben visibile all'esame radiografico.

Sebbene asintomatico e privo di implicazioni funzionali, questo reperto può essere utile come elemento diagnostico di supporto, pur non essendo esclusivo della sindrome.

Nell'ALGS sono state descritte altre anomalie scheletriche, tra cui anomalie dell'osso temporale e difetti ossei dell'orecchio medio, con aumentato rischio di otite media cronica e ipoacusia.

Altre caratteristiche scheletriche assiali includono il restringimento della distanza interpeduncolare nella colonna lombare, il processo anteriore appuntito di C1, la spina bifida occulta e la fusione di vertebre adiacenti, emivertebre e l'assenza della dodicesima costa. È stata segnalata inoltre la craniosinostosi, così come sinostosi radioulnare, e le dita possono mostrare un accorciamento delle falangi distali con dita dall'aspetto fusiforme.

## Manifestazioni renali

A causa dell'elevata prevalenza, il coinvolgimento renale è stato proposto come un criterio maggiore per la diagnosi di ALGS. Le alterazioni renali descritte includono: malformazioni congenite del tratto urinario (CAKUT), acidosi tubulare renale, glomerulopatia con proteinuria e displasia renale (la più comune). In alcuni pazienti, la nefropatia può evolvere fino a insufficienza renale con necessità di trapianto. Il coinvolgimento renale nei pazienti ALGS epatotraspiantati richiede un attento monitoraggio, anche in quei soggetti inizialmente asintomatici dal punto di vista nefrologico, in quanto può influenzare notevolmente l'evoluzione clinica post-trapianto e talvolta è aggravato dalla nefrotossicità dei farmaci antirigetto (tacrolimus, ciclosporina).

## Anomalie oculari

L'embriotoxon posteriore è l'accumulo di materiale pigmentario sulla superficie posteriore della camera anteriore dell'occhio ed è la caratteristica oculare più comune nella ALGS. La valutazione di tale segno in età pediatrica, tuttavia, può risultare complessa per la scarsa collaborazione del paziente. Se non visibile all'esame con lampada a fessura, può essere rilevato più chiaramente attraverso la gonioscopia. L'embriotoxon posteriore non influisce sull'acuità visiva, ma è utile come supporto diagnostico. Altri reperti oculari presenti nella ALGS possono includere ipopigmentazione di iride e retina, microcornea, alterazioni del fondo oculare, *drusen* del nervo ottico e riduzione dell'acuità visiva. Di solito, la valutazione oftalmologica nel paziente con ALGS viene effettuata per la ricerca di tali anomalie e quindi per supportare il sospetto diagnostico. È più raro invece che sia l'oculista per primo a sospettare la sindrome, perché le suddette anomalie oculari non sono esclusive di questa sindrome e possono dipendere anche da altre condizioni.

## Scarsa crescita

Il ritardo di crescita è comune nella ALGS, con più della metà dei pazienti che hanno statura e/o peso

al di sotto del 5° percentile per la loro età. Il ritardo di crescita è probabile che sia multifattoriale e può essere correlato al malassorbimento (a causa della colestasi), al difetto genetico sottostante ed, eventualmente, all'insensibilità all'ormone della crescita. Anche l'ipotiroidismo è stato osservato in alcuni pazienti con ALGS. Come pure è osservabile comunemente un ritardo della pubertà. I difetti di crescita sono comunque così comuni e aspecifici in età pediatrica che essi non possono costituire di per sé un elemento di sospetto della ALGS.

## Sviluppo cognitivo e psicomotorio

Quasi la metà dei bambini con ALGS ha deficit neurocognitivo e necessita di un sostegno scolastico. I pazienti con ALGS presentano un deficit intellettivo significativo, con un QI da 60 a 80. Inoltre, alcuni individui sperimentano una qualità della vita ridotta e problemi di salute mentale legati a prurito incontrollabile e xantomatosi. È anche vero però che esistono soggetti con ALGS senza alcun deficit intellettivo.

## Quando sospettare la Sindrome Di Alagille?

### Alterazioni cliniche

Quando il fenotipo della ALGS è espresso con più di una delle caratteristiche cliniche sopra descritte, il sospetto diagnostico è agevole se il pediatra ha conoscenza ed esperienza della problematica. Nei casi pauci o asintomatici, invece, l'orientamento diagnostico è meno agevole. In età neonatale, una prima difficoltà diagnostica è quella di riconoscere il neonato colestatico nell'ambito di quelli con ittero protratto. Una volta identificata la presenza di colestasi, bisognerà definire se si tratta di atresia delle vie biliari, forma che deve essere precocemente trattata chirurgicamente, o se invece la colestasi dipenda da altre cause extra- o intra-epatiche, e tra queste ultime l'ALGS. Non sono rari i casi di ALGS falsamente diagnosticati e trattati come atresia delle vie biliari, con conseguente rischio di interventi chirurgici non necessari.

In effetti, la ALGS andrebbe sospettata in tutti i neonati colestatici soprattutto se concomitano cardiopatie congenite o altre malformazioni (Fig. 1). Per cui è auspicabile che i neonatologi delle unità di Terapia Intensiva Neonatale (TIN) siano sensibilizzati su tale problematica. Nelle età successive, l'epatopatia correlata ad ALGS può inizialmente essere completamente asintomatica o manifestarsi solo con prurito, che può essere erroneamente attribuito a cause immuno-allergiche o dermatologiche. Il prurito è una comune complicanza che si verifica nell'80% dei pazienti con ALGS e può compromettere significativamente la qualità della vita. Come detto sopra, il sospetto diagnostico di ALGS può essere posto in presenza di una o più delle caratteristiche cliniche tipiche o in presenza di un consanguineo affetto. È chiaro che i casi di cui non c'è epatopatia e in assenza di una facies tipica, il sospetto è più difficile da porre.

In tutti i casi dubbi o complessi, è fortemente raccomandata la consulenza con un centro specialistico di riferimento per le malattie epatiche pediatriche.

### Alterazioni laboratoristiche

In assenza di un fenotipo clinico evidente, l'ALGS può essere sospettata sulla base di alterazioni biochimiche persistenti. Di seguito se ne riportano le principali.

#### ***Ipertransaminasemia protratta, soprattutto se coesiste iper-gamma-glutamil transpeptidasi (GGT)***

L'aumento degli enzimi ALT (alanina aminotransferasi) e AST (aspartato aminotransferasi) può costituire, soprattutto in Italia dove il loro dosaggio viene effettuato talvolta in assenza di una chiara indicazione clinica, il primo segnale di allarme dell'ALGS, in particolare nelle fasi iniziali della malattia. Il dosaggio della GGT è un indice molto sensibile di colestasi e in età pediatrica rappresenta un parametro molto più affidabile della fosfatasi alcalina. Nella comune pratica clinica, di fronte al riscontro di ipertransaminasemia si tende sempre a escludere le infezioni, ma sempre di più è auspicabile che il Pediatra, soprattutto nei casi di ipertransamina-

semia protratta, ponga attenzione a condizioni croniche che possono sottendere l'ipertransaminasemia. Tra queste ricordiamo la celiachia, l'epatite autoimmune e le malattie genetico-metaboliche, tra cui anche l'ALGS.

#### ***Aumento dei livelli sierici degli acidi biliari***

I livelli sierici di acidi biliari nei pazienti ALGS risultano frequentemente elevati, anche in assenza di ittero clinicamente evidente. È auspicabile che il Pediatra determini i loro livelli in ogni paziente con prurito non spiegato e in tutti i casi i cui sospetti colestasi, indipendentemente dalla presenza di ittero. Una storia di colestasi gravidica anche deve costituire una indicazione a valutarli, perché spesso la colestasi gravidica può essere sostenuta da cause genetiche quali le colestasi intraepatiche progressive familiari (PFIC).

#### ***Dislipidemia***

L'ipercolesterolemia e la presenza di xantomi rappresentano segni distintivi caratteristici dell'ALGS, sebbene la loro patogenesi e il loro impatto clinico non siano ancora completamente compresi. L'ipercolesterolemia nei pazienti con ALGS è in gran parte di natura secondaria, conseguenza della colestasi cronica che comporta: ridotta escrezione biliare di colesterolo e acidi biliari, aumento del colesterolo totale e della LDL, possibile presenza di xantomi cutanei o tendinei. L'alterazione del quadro lipidico è associata spesso alla comparsa di xantomi cutanei visibili, soprattutto nei bambini, suscettibili a regressione in seguito al miglioramento della funzionalità epatica. La coesistenza di dislipidemia e almeno un altro elemento clinico-laboratoristico sospetto per ALGS dovrebbe sempre comportare un ulteriore approfondimento diagnostico in tal senso.

Questa condizione va distinta dalle dislipidemie primarie (come l'ipercolesterolemia familiare), poiché non è legata a mutazioni nei geni del metabolismo lipidico, ma è una conseguenza del danno epatico. La colestasi cronica severa che comporta una scarsa qualità della vita, tra cui prurito refrattario, xantomi deturpanti, fratture ossee e ritardo della crescita, sono state le in-

dicazioni più frequenti a epatotraspianto rispetto alla malattia epatica in fase terminale.

### **Carenza di vitamine liposolubili**

L'insufficiente presenza di sali biliari nel lume intestinale nei pazienti con ALGS comporta un malassorbimento di grassi e vitamine liposolubili (A, D, E e K). La carenza di vitamine liposolubili rappresenta uno dei principali problemi nutrizionali del paziente con epatopatia colestatica cronica e i bambini in attesa di epatotraspianto sono particolarmente a rischio di sviluppare tale condizione. Pertanto, fin dalla fase più precoce, lo stato vitaminico dei pazienti con ALGS deve essere monitorato e adeguatamente supplementato. Una volta iniziata la supplementazione delle vitamine liposolubili, è opportuno monitorare i loro livelli sierici per verificare che siano nel range terapeutico ed evitare tossicità legate al sovradosaggio. Pertanto, il riscontro di carenza delle vitamine liposolubili, anche in assenza di segni clinici evidenti di malassorbimento, deve rappresentare un campanello d'allarme per il sospetto di colestasi e anche di ALGS.

### **Parametri emocoagulativi**

Nell'ALGS, soprattutto nei pazienti con colestasi prolungata e insufficienza epatica, si osserva un aumento dei valori del tempo di protrombina (PT) e del PT-INR. L'alterazione dei parametri emocoagulativi comporta un aumentato rischio emorragico per i pazienti ALGS, che richiede un attento monitoraggio e un'adeguata supplementazione di vitamina K.

### **Come fare la diagnosi di ALGS?**

La diagnosi può essere sospettata in base alle caratteristiche cliniche sopra descritte o in coloro che hanno un familiare di primo grado già diagnosticato con ALGS. In passato, prima dell'avvento dei test genetici avanzati, la diagnosi veniva effettuata principalmente in base al riscontro della paucità dei dotti biliari alla biopsia epatica e alla presenza di almeno tre fra i criteri diagnostici maggiori: colestasi cronica, cardiopatia congenita, anomalie oculari, anomalie scheletriche e caratteristiche facciali tipiche.

Oggi, la diagnosi di ALGS viene posta in modo definitivo quando si riscontrano varianti patogenetiche nei geni *JAG1* o *NOTCH2*. In presenza di una variante patogenetica, è sufficiente anche una singola manifestazione clinica tipica per la diagnosi in un probando senza storia familiare, mentre in presenza di una storia familiare positiva (cioè, un parente di primo grado con diagnosi molecolare confermata di ALGS), la presenza della sola variante patogenetica è considerata sufficiente per porre diagnosi, anche in assenza di manifestazioni cliniche evidenti.

Nei casi in cui non sia stata identificata una variante patogenetica, sono richiesti almeno due criteri clinici se vi è familiarità per ALGS, oppure almeno tre se il paziente è un probando senza storia familiare nota per ALGS. La conferma della diagnosi è effettuata attraverso test genetici avanzati specifici per la ricerca di mutazioni patologiche nei geni *JAG1* e *NOTCH2*. Il sequenziamento Sanger dei singoli geni, *JAG1* e *NOTCH2*, o più comunemente il *Next Generation Sequencing* (NGS), è capace oggi di identificare la maggior parte delle varianti patogenetiche. Tuttavia, in caso di sospetto clinico di ALGS con NGS negativo, è fondamentale ricordare che l'NGS standard può non rilevare alcune varianti strutturali, come delezioni o duplicazioni di grandi dimensioni (*Copy Number Variants*, CNVs), che possono invece essere causa della malattia. Pertanto, occorre ricorrere ad altre metodiche quali l'analisi di delezioni mediante amplificazione multipla con sonda ligazione-dipendente (MLPA), che ha una sensibilità molto elevata per identificare CNVs su singoli esoni o interi geni o l'array-CGH nel caso si sospetti una delezione o duplicazione genetica. È possibile effettuare, su richiesta, l'analisi molecolare su villocentesi o amniocentesi per i feti di donne affette da ALGS.

### **Gestione terapeutica della ALGS**

La gestione medica dei pazienti con ALGS richiede un approccio multidisciplinare, personalizzato in base alle manifestazioni cliniche e alla gravità del fenotipo.

Per una gestione ottimale, è fondamentale affidarsi a centri specialistici con acclarata esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle malattie epatiche rare. Per quanto riguarda il coinvolgimento epatico, il trattamento principale è quello di supporto, mirato al controllo delle complicanze più invalidanti, in particolare prurito e xantomi, che compromettono in modo significativo la qualità di vita, non solo del paziente, ma anche del nucleo familiare. Storicamente il prurito è stato trattato con l'utilizzo di farmaci off-label, spesso scarsamente efficaci nel controllare questo sintomo. Un primo farmaco utilizzato è l'acido ursodesossicolico (UDCA), un coleretico che stimola il flusso biliare, comunemente usato per il trattamento di varie forme di colestasi. L'UDCA migliora il prurito in circa la metà degli individui con ALGS, ma non si ritiene che modifichi la progressione dell'epatopatia. Nei pazienti con prurito moderato-severo altre opzioni terapeutiche includono principalmente rifampicina, colestiramina e antagonisti degli oppioidi. Mentre la rifampicina è di qualche utilità in alcuni pazienti, almeno secondo chi scrive, gli altri due presidi sembrano di scarso aiuto e, in particolare, la colestiramina, agendo come resina, non solo riduce l'assorbimento degli acidi biliari, ma può interferire con l'assorbimento degli altri farmaci utilizzati per la colestasi (UDCA, IBAT). In alcuni casi, una derivazione biliare chirurgica o una resezione ileale è utilizzabile per i pazienti con colestasi grave refrattaria ad altri trattamenti. Nei casi di prurito intrattabile, il trapianto epatico rappresenta l'unica terapia definitiva. Un nuovo approccio per agire sul prurito colestatico è l'inibizione del trasportatore ileale degli acidi biliari (IBAT), una molecola chiave nella circolazione enteroepatica che consente il riassorbimento degli acidi biliari dall'intestino. L'inibizione dell'attività di IBAT comporta l'interruzione della circolazione enteroepatica degli acidi biliari con conseguente loro maggiore escrezione fecale e riduzione del pool sierico con riduzione del prurito.

La ALGS è stata una delle prime patologie colestatiche per cui si sono utilizzati gli IBAT in età pediatrica. Nel 2022, il maralixibat è stato approvato in Europa

ed è attualmente prescrivibile in Italia per il trattamento del prurito colestatico in pazienti con ALGS dai due mesi di età. Il farmaco si è dimostrato efficace nel trattare il sintomo prurito nei pazienti con ALGS con buona tollerabilità, migliorando anche la qualità di vita dei pazienti. I primi trial a essere condotti su tale farmaco sono stati IMAGO e il suo studio di estensione IMAGE e lo studio ITCH e la sua estensione IMAGE II. L'odevixibat è un'altra molecola che sfrutta lo stesso meccanismo d'azione del maralixibat, anch'esso efficace nel migliorare il prurito riducendo gli acidi biliari sierici, ma non ancora prescrivibile in Italia per tale indicazione. Sebbene ad oggi siano considerati farmaci sintomatici, dati recenti sul maralixibat indicano la possibilità che questo farmaco sia in grado di rallentare anche la progressione di malattia, oltre che avere un effetto positivo sulla dislipidemia. Tali farmaci sono destinati a diventare una parte integrante dell'armamentario terapeutico per le colestasi pediatriche, sebbene sia essenziale condurre ulteriori studi per comprendere appieno il loro profilo di efficacia e sicurezza in diverse popolazioni di pazienti e condizioni.

La gestione della malnutrizione nella ALGS, spesso soprattutto conseguente alla colestasi cronica, richiede un approccio proattivo mediante supplementazione di vitamine liposolubili e acidi grassi essenziali e trigliceridi a catena media, soprattutto nei pazienti itterici. In alcune circostanze, può rendersi necessario il ricorso alla nutrizione artificiale enterale tramite sondino nasogastrico, al fine di promuovere la crescita e lo sviluppo ottimale del paziente. Il coinvolgimento di organi quali cuore, reni e sistema vascolare viene trattato sulla base della sintomatologia clinica, mentre le anomalie oftalmologiche e scheletriche, seppur rilevanti ai fini diagnostici, raramente richiedono interventi specifici. Nei pazienti con epatopatia avanzata o prurito refrattario a ogni intervento medico c'è indicazione al trapianto di fegato.

## Conclusioni

La ALGS è una condizione complessa con una notevole eterogeneità fenotipica che rappresenta una sfi-

da diagnostica significativa per il medico, soprattutto nei casi pauci o asintomatici. La presenza isolata di un singolo segno clinico può non essere sufficiente a orientare correttamente il sospetto, determinando ritardi nella diagnosi. È essenziale mantenere un elevato indice di sospetto clinico, anche in presenza di manifestazioni cliniche lievi, affinché venga garantito un iter diagnostico mirato ed efficace. È necessaria, quindi, una maggiore consapevolezza della sindrome tra i clinici per garantire ai pazienti affetti da ALGS una diagnosi tempestiva e un'adeguata gestione medica ancor più alla luce delle nuove terapie farmacologiche disponibili che si propongono come possibilmente in grado di cambiare la storia naturale finora conosciuta dell'epatopatia correlata alla sindrome.

### Bibliografia di riferimento

- Bhadri VA, Stormon MO, Arbuckle S, et al. Hepatocellular carcinoma in children with Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:676.
- Black K, Ziogas IA, Thurm C, et al. Pediatric liver transplant survival in Alagille Syndrome is comparable to biliary atresia – A linked database analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022;75:257.
- D'Amico A, Perillo T, Cuocolo R, et al. Neuroradiological findings in Alagille syndrome. *Br J Radiol* 2022;95:20201241. <https://doi.org/10.1259/bjr.20201241>
- Gaio P, Reffo E, Mescoli C, Cananzi, M. (2021). Alagille Syndrome. In: Floreani, A. (eds) *Diseases of the Liver and Biliary Tree*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-65908-0\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-030-65908-0_4)
- Gilbert MA, Bauer RC, Rajagopalan R, et al. Alagille syndrome mutation update: comprehensive overview of JAG1 and NOTCH2 mutation frequencies and insight into missense variant classification. *Hum Mutat* 2019;40:2197.
- Kamath BM, Chen Z, Romero R, et al. Quality of life and its determinants in a multicenter cohort of children with Alagille syndrome. *J Pediatr* 2015;167:390.
- Kamath BM, Loomes KM, Piccoli DA. Medical management of Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:580.
- Kamath BM, Spinner NB, Piccoli DA, et al. Alagille syndrome. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, eds. *Liver disease in children*. Cambridge: Cambridge University Press 2021, pp. 222-241.
- Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, et al. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut* 2001;49:431.
- Mattei P, von Allmen D, Piccoli D, et al. Relief of intractable pruritus in Alagille syndrome by partial external biliary diversion. *J Pediatr Surg* 2006;41:104.
- McElhinney DB, Krantz ID, Bason L, et al. Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome. *Circulation* 2002;106:2567.
- Narkewicz MR, Smith D, Gregory C, et al. Effect of ursodeoxycholic acid therapy on hepatic function in children with intrahepatic cholestatic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:49.
- Ranchin B, Meaux MN, Freppel M, et al. Kidney and vascular involvement in Alagille syndrome. *Pediatr Nephrol* 2025;40:891-899. <https://doi.org/10.1007/s00467-024-06562-8>
- Schindler EA, Gilbert MA, Piccoli DA, et al. Alagille syndrome and risk for hepatocellular carcinoma: Need for increased surveillance in adults with mild liver phenotypes. *Am J Med Genet A* 2021;185:719.
- Spinner NB, Gilbert MA, Loomes KM, et al. Alagille syndrome. 2000 May 19 [Updated 2019 Dec 12]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 1993-2022.