

Informatie over het Alagille syndroom

Wat is het Alagille syndroom?

Het Alagille syndroom is een erfelijke aandoening die verschijnselen kan geven op meerdere plekken in het lichaam, maar met name in de lever, het hart, de ogen, het gelaat en wervels. Het Alagille syndroom komt voor bij ongeveer 1 op de 40.000 mensen. Het voorkomen en de ernst van de verschijnselen van Alagille syndroom kunnen erg wisselen van persoon tot persoon, ook binnen één familie.

Meestal is de lever betrokken bij Alagille syndroom, dit komt vaak tot uiting in het eerste levensjaar. Meestal is er een verstoorde afvoer van gal. Gal is belangrijk voor de vertering van voedsel. Gal wordt gemaakt in de lever, afgevoerd door de galkanalen en opgeslagen in de galblaas. De galblaas geeft de gal af aan de darmen. Vaak zijn de galkanalen niet goed aangelegd bij het Alagille syndroom. Door de verstoorde afvoer van gal kan de werking van de lever beschadigen, dit kan milde tot ernstige klachten geven. Verschijnselen van een leveraandoening bij Alagille syndroom kunnen een gele kleur van oogwit en huid (geelzucht), jeuk, de ophoping van vet op de ooglidhuid (xanthelasmata) en vette diarree zijn.

De meest voorkomende hartafwijking is een vernauwing van de grote longslagader. Ook andere hartafwijkingen komen voor, meestal aan de rechterkant van het hart.

In de ogen kan een witte ring om de hoornvlies zichtbaar zijn. Dit heet een embryotoxon. Een embryotoxon geeft geen problemen met het zien, maar kan helpen bij het stellen van de diagnose.

Kenmerkende verschijnselen van het gelaat bij Alagille syndroom zijn onder andere diepliggende en iets wijd uitstaande ogen, een volle neuspunt, een driehoekig gelaat en puntige kin.

Vlindervormige wervels zijn de meest voorkomende afwijking van de wervels. De meeste mensen hebben hier geen klachten van. Andere skeletafwijkingen zijn zeldzaam.

Minder vaak voorkomende verschijnselen van Alagille syndroom zijn een achterblijvende ontwikkeling, aangeboren nierafwijkingen of verstoorde werking van de nier, een groeiachterstand en vaatafwijkingen.

Welke medische adviezen zijn er?

Het Alagille syndroom kan (nog) niet worden genezen. De behandeling is gericht op het verminderen van klachten en het voorkomen van problemen. Hierbij werken verschillende behandelaars samen. De behandeling verschilt per persoon en is gericht op de verschijnselen die iemand heeft. Het advies is om bij kinderen met Alagille syndroom de groei te vervolgen. Op het moment van de diagnose kan met een echografie worden onderzocht of iemand een aangeboren hart- of nierafwijking heeft. Ook kan de werking van de lever en nieren worden onderzocht. Bij jeuk kan medicatie worden gegeven en wordt soms een operatie gedaan. Bij een achterblijvende ontwikkeling kan begeleiding door een fysiotherapeut, logopedist of kinderpsycholoog helpen. Soms is een levertransplantatie nodig.

Wat is de oorzaak?

Het Alagille syndroom wordt veroorzaakt door een verandering (mutatie) in het JAG1 gen of NOTCH2 gen. Het JAG1 gen en het NOTCH2 gen zijn betrokken bij een normale aanleg van het hart, de lever, de galwegen, de nieren en het skelet bij een ongebooren kind. Bij bijna alle mensen met de verschijnselen van het Alagille syndroom wordt met DNA-onderzoek (bloedonderzoek) een mutatie in het JAG1 gen of het NOTCH2 gen gevonden. Meestal (bij ongeveer 95% van de mensen) wordt een

mutatie in JAG1 gen gevonden, soms (bij ongeveer 5% van de mensen) een mutatie in het NOTCH2 gen. Ook als er geen mutatie wordt gevonden met DNA-onderzoek, kan soms op basis van de kenmerken die iemand heeft toch de diagnose Alagille syndroom worden gesteld.

Hoe erft het Alagille syndroom over?

Het Alagille syndroom erft autosomaal dominant over. Dit betekent het volgende. Zowel mannen als vrouwen kunnen de aanleg hebben en doorgeven aan hun kinderen. Kinderen van een ouder met de erfelijke aanleg voor het Alagille syndroom hebben elk een kans van 50% (1 op 2) op deze aanleg. Dit geldt voor zonen en voor dochters. De kans van 50% geldt voor elk kind opnieuw.

Niet iedereen met de aanleg krijgt dezelfde klachten. De ernst van de klachten en de leeftijd waarop klachten ontstaan, kunnen sterk verschillen, ook binnen dezelfde familie. Bij ongeveer 60% van de mensen met het Alagille syndroom is de aanleg nieuw ontstaan. Zij zijn dan de eerste in de familie met de aanleg. De rest (ongeveer 40%) van de mensen met het Alagille syndroom heeft de aanleg geërfd van één van beide ouders.

Wat betekent dit voor familieleden?

De klinisch geneticus kan aan de hand van het erfelijkheidsonderzoek informatie geven over de kans op herhaling en de betekenis voor familieleden. Als bij iemand met het Alagille syndroom een mutatie wordt gevonden, kan daarna bij familieleden een DNA-test naar deze aanleg gedaan worden. Familieleden die de mutatie ook hebben, komen in aanmerking voor aanvullend onderzoek, controles en zo nodig behandeling. Kinderen van iemand met het Alagille syndroom kunnen op de kinderleeftijd al klachten krijgen (ook als dat bij de ouder met de aanleg niet zo was). Daarvoor kan behandeling nodig zijn. DNA-onderzoek naar een bekende erfelijke aanleg voor het Alagille syndroom kan daarom op de kinderleeftijd gedaan worden.

Familieleden die de mutatie niet hebben, hebben geen verhoogde kans op het Alagille syndroom. Zij hoeven zich niet te laten controleren. Dat geldt ook voor hun kinderen.

Als bij iemand met het Alagille syndroom geen mutatie is gevonden, dan kan de aandoening nog steeds erfelijk zijn. Maar een DNA-test bij familieleden is dan niet mogelijk. Wel kunnen naaste familieleden (ouders, kinderen, broers en zussen) onderzocht worden op kenmerken van het Alagille syndroom. Sommige delen van dit onderzoek kunnen later herhaald worden, omdat kenmerken van het Alagille syndroom soms pas na verloop van tijd duidelijk worden.

Wat zijn de mogelijkheden bij een kinderwens?

Er zijn verschillende keuzemogelijkheden voor invulling van (eventuele) kinderwens. Een eerste mogelijkheid is het accepteren van het risico, proberen om zwanger te worden proberen en geen onderzoek te laten doen. Andere mogelijkheden zijn onderzoek naar de erfelijke aandoening bij het ongeboren kind tijdens de zwangerschap (prenatale diagnostiek) of preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD). Deze mogelijkheden worden hieronder verder toegelicht. Andere overwegingen zijn eicel- of spermadonatie, adoptie, of afzien van (verdere) kinderen. Zie ook:

<https://www.erfelijkheid.nl/kinderwens/wat-als-je-een-erfelijke-ziekte-kunt-doorgeven>. Voor informatie over de kans op herhaling en de mogelijkheden bij een kinderwens kan een afspraak worden gemaakt bij een klinisch geneticus.

Prenatale diagnostiek kan uitgevoerd worden door middel van een vlokkentest vanaf de 12^{de} week van de zwangerschap, of een vruchtwaterpunctie vanaf 16 weken zwangerschapsduur. In de afgenomen cellen wordt DNA-onderzoek gedaan. De uitslag is na ongeveer twee weken bekend. De kans op een miskraam is ongeveer 0,2% (2 op 1000) bij de vlokkentest en ongeveer 0,1% bij de vruchtwaterpunctie (1 op 1000). Indien uit het onderzoek blijkt dat het ongeboren kind de aandoening heeft kunt u besluiten om de zwangerschap te beëindigen.

Bij PGD vindt DNA-onderzoek plaats in het embryo, vóór de innesteling in de baarmoeder. Met andere woorden, voordat er sprake is van een daadwerkelijke zwangerschap. Hiervoor worden via reageerbuisbevruchting (IVF) meerdere embryo's tot stand gebracht. Alleen embryo's zonder de aanleg komen in aanmerking voor terugplaatsing. Voor meer informatie over PGD verwijzen wij u graag naar www.pgdnederland.nl.

Tot slot, vanaf 1 april 2017 kan elke zwangere in Nederland in aanmerking komen voor NIPT als eerste screeningstest. Met dit bloedonderzoek (NIPT) kan op dit moment bij een zwangere vrouw onderzocht worden of het ongeboren kind Down syndroom (trisomie 21), Edwards syndroom (trisomie 18) of Patau syndroom (trisomie 13) heeft. Voor meer informatie hierover kunt u kijken op: <https://www.erfelijkheid.nl/kinderwens/bloedonderzoek-bij-zwangere-vrouwen-de-toekomst>.

Waar vind ik meer informatie?

Voor meer informatie verwijzen wij naar de websites <http://www.erfelijkheid.nl/ziektes/alagille-syndroom-van> en www.mlds.nl/Syndroom/Alagille.