

# Byler sendromu: Bir olgu nedeniyle familial intrahepatik kolestatik hastalıkların gözden geçirilmesi

Dr. Buket ALTUNTAŞ, Dr. Cemşit KARAKURT, Dr. Gülen AKYOL

Dr. Sami Ulus Çocuk Hastanesi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara



B. ALTUNTAŞ



G. AKYOL

mu) tanısı alan bir olgu sunuldu ve bu olgu nedeniyle familial intrahepatik kolestatik hastalıklar gözden geçirildi.

## Olgu

18 aylık kız hasta, vücudunun çeşitli bölgelerinde gelişen ekimotik lezyonlar, dış eti kanaması, dışkının siyah, idrarının koyu renkli olması yakınmaları ile başvurdu. Bu yakınmalar yaklaşık 1 ay önce bir üst solunum yolu enfeksiyonunu izleyerek başlamıştı. Doğum öncesi, doğum

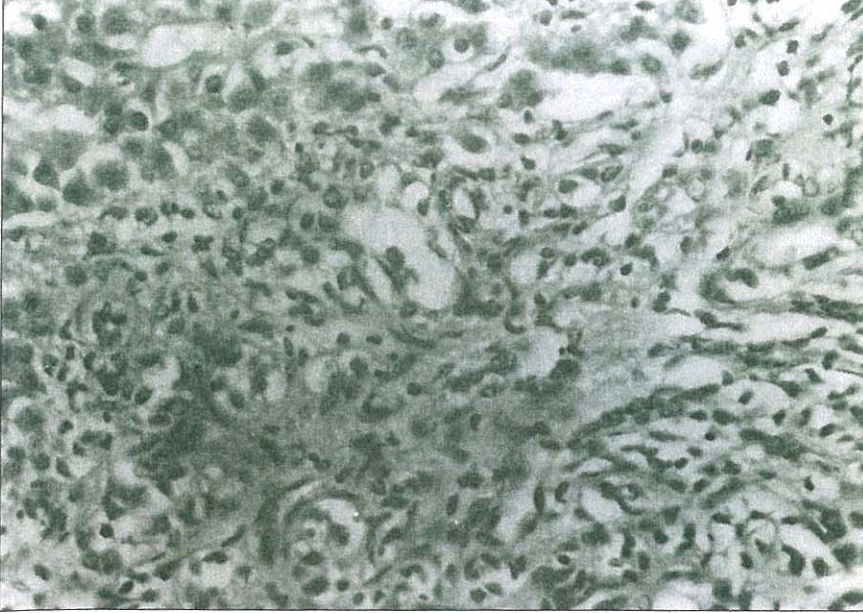
**K**olestaz; safra oluşumu veya akışındaki patolojiler nedeni ile, normalde safra ile atılan maddelerin vücutta birikmesi olarak tanımlanabilir. Özellikle yenidoğan ve süt çocukluğu çağında, henüz maturasyon kazanmamış olan karaciğerde, çeşitli hasarlar erişkinlerden daha kolay kolestaz oluşturabilir. Erken bebeklik çağında başlayan ve kronik kolestaz tablosu oluşturan önemli hastalık gruplarından biri ise ailesel intrahepatik kolestaz oluşturan hastalıklardır (1).

Burada kronik kolestatik karaciğer hastalığının klinik ve laboratuvar bulguları ile başvuran ve yapılan incelemeler sonucu progresif ailesel intrahepatik kolestaz (Byler Sendro-

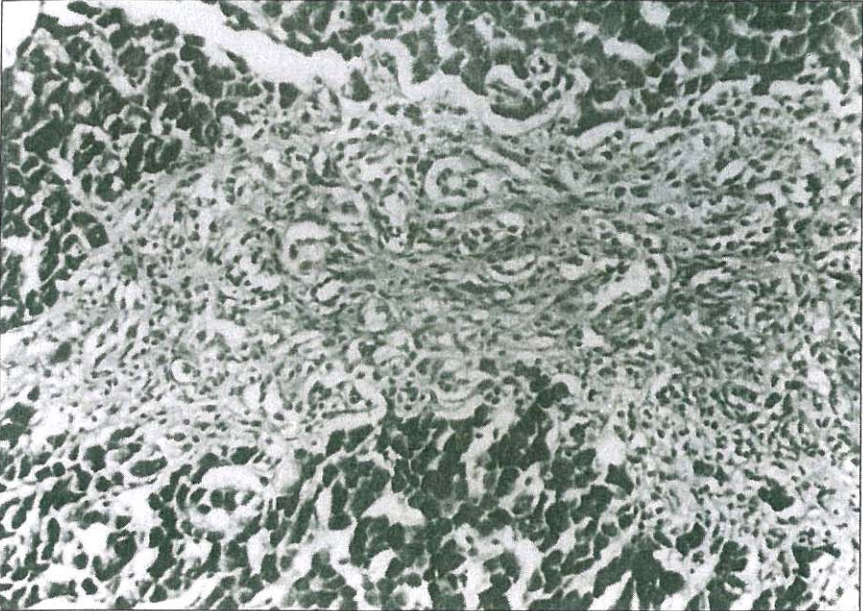
mu) tanısı alan bir olgu sunuldu ve bu olgu nedeniyle familial intrahepatik kolestatik hastalıklar gözden geçirildi. Doğum sonrası öyküsünde özellik yoktu. Anne- baba arasında 1. derece akrabalık olup, iki erkek kardeşin 4.5 ve 6 yaşlarında siroz tanısı ile kaybedildiği öğrenildi. Babanın bir kız ve bir erkek kardeşide siroz nedeni ile kaybedilmişti. Fizik muayenede; ağırlık 8.5 kg (%3) boy: 74 cm (%3), çene, gövde ve alt ekstremitelerde çok sayıda ve değişik büyüklüklerde ekimotik lezyonlar mevcuttu. Karaciğer orta klaviküler hatta 3 cm büyüklükte ve orta sertlikte palpe edildi. Dalak büyüklüğü, asit ve ödem saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde: idrar analizinde bilirübin pozitifliği dışında anormal bulgu saptanmadı. Hemoglobün 8.2 gr/dl olup, demir eksikliği ile uyumlu anemi saptandı. Trombosit sayısı 198 000/mm<sup>3</sup>, PT:19sn PTT:60sn bu-



**Çocukluk çağında kronik intrahepatik kolestaz olgularında; hepatitin ekarte edilmesi, aile öyküsünün ve muhtemel bir genetik geçişi düşündürülen bilgilerin varlığı ile ailesel intrahepatik kolestatik hastalıklar grubu akla gelmelidir**



**Resim 1.** (HE x 400) Duktuler proliferasyon. Duktus epitelinde vakuolizasyon



**Resim 2.** (PASx200) Genişlemiş, inflame portal alanda belirgin duktuler proliferasyon.

lundu. Total protein:7.7 gr/dl, albümin:4.5 gr/dl, total bilirübin:2.58mg/dl, direk bilirübin:1.08 mg/dl, AST:383 IU/L (N:0-75), ALT:193 IU/L (N:0-46), alkalen fosfataz :1420 IU/L (N:0-700). GGT:35 IU/L (N:5-46), kolesterol:157 mg/dl (N:40-250 mg/dl), trig-

liserid:176 mg/dl (N:50-200 mg/dl), böbrek fonksiyon testleri, kan şekeri, elektrolit, kalsiyum ve fosfor değerleri normal bulundu.

Abdominal ultrasonografide; ekojenite artışı gösteren minimal hepatomegali ve dalak bo-



**Tablo 1.** Ailesel intrahepatik kolestatik hastalıklar

- Alagille sendromu
- İntrahepatik safra yollarının nonsendromatik azlığı
- Byler sendromu
- Norwegian kolestazi
- North American Indian kolestazi
- Benign rekurren intrahepatik kolestaz

yutunda artma saptandı. İntrahepatik ve ekstrahepatik safra yolları normal idi.

Etyolojiye yönelik yapılan incelemelerde: Hepatit A, B, C, EBV, CMV'ye ilişkin serolojik belirteçler negatif bulundu. İdrarda redükten madde negatif, kan aminoasitlerinden tirozinde çok hafif, methiyoninde belirgin artış, idrar aminoasit tayininde glisin, glutamin, alanin ve kalevi aminoasitlerde artış saptandı. Ter testi:18 mEq/l,  $\alpha$ 1 antitripsin:319 mg/dl (83-199), Ig G, A, M, C3, C4 normal sınırlarda, ANA, SMA, LKM\_1 negatif, serum bakır162  $\mu$ g/dl (75-160), seruloplazmin: 68 U, kemik iliği incelemesi normal bulundu. Safra asitleri tayininde açlık (83.7  $\mu$ mol/l) ve tokluk (189  $\mu$ mol/l) değerleri yüksek olarak saptandı (N:0-6  $\mu$ mol/l). Tc 99m EHIDA verilerek yapılan hepatobilier görüntüleme, hepatobilier disfonksiyon ve intrahepatik kolestaz ile uyumlu olarak yorumlandı. Koagülasyon bozukluğu düzeltildikten sonra yapılan karaciğer biyopsisinde karaciğerin normal mikroanatomisini bozan fibrozis, hepatositlerde fokal asiner yapılanma, portal alanlarda genişleme, hafif-orta derecede inflamasyon, izlenebilen interlobüler safra duktusları, yanısıra, periferik kolanjioler proliferasyon, duktus epitelinde vakuolizasyon ve bazı duktuli benzeri dilate yapılarda safra stazı gözlemlendi (Resim 1, 2).

Hastada; aile öyküsü, kolestazın klinik bulguları, laboratuvar parametrelerindeki özellikler, karaciğer biyopsi bulguları ve bu yaş grubu için diğer kronik kolestatik karaciğer hastalığı nedenlerinin dışlanması ile Byler sendromu düşünüldü.

**Tablo 2.** Ailesel intrahepatik kolestatik hastalıkların karakteristik özellikleri

- Erken çocukluk çağında başlar
- Kolestaz remisyon ve rölapslarla seyredir.

Klinik:kaşıntı, sarılık.

Biyokimyasal:serum safra asitleri ↑

Alkalen fosfataz ↑

- Hepatomegali: genellikle orta derecededir.
- Yağda eriyen vitaminlerin malabsorbsiyonu

Raşitizm

Retinopati

Nöropati

öyküde:

- Anne-baba akrabalığı
- Anne-baba veya kardeşlerde benzer hastalık öyküsü

## TARTIŞMA

Çocukluk çağında kronik intrahepatik kolestatik olgularında; hepatitin ekarte edilmesi, aile öyküsünün ve muhtemel bir genetik geçişi düşündürülen bilgilerin varlığı ile ailesel intrahepatik kolestatik hastalıklar grubu akla gelmelidir (Tablo 1). Bu grup hastalıklar erken çocukluk çağlarında semptomsuz olabilmeleri ve genellikle ailede bir hasta bireyin taranması sırasında saptanmaları nedeniyle, çocukluk çağında dikkatten kaçabilir. Ancak tanıya varmayı sağlayan karakteristik özellikleri söz konusudur (Tablo 2, tablo3) (2). Bu grup içinde yer alan Byler sendromu ilk kez 1965'de tarif edilmiştir (3). Kalıtım şekli otozomal resesiftir. Hastalığın tipik başlangıç yaşı 6 ay isede bu açıdan geniş bir dağılım gösterebilir. Başlangıç semptomların 10 yaşa dek geciktiği olgular bildirilmiştir (4). Hastaların çoğunda kaşıntı mevcuttur ancak çok küçük hastalarda sarılık tek bulgu olabilir. Karaciğer yetmezliğinin ilerlemesi ile kaşıntı azalabilir. Byler sendromunda sarılık aralıklı olabilir ve enfeksiyonları izleyerek artabilir. Hastalığın başlangıcından itibaren hepatomegali saptanabilir ancak genellikle çok büyük değildir. Yağların ve yağda eriyen vita-

**Tablo 3.** Ailesele intrahepatik kolestatik sendromlar: Ayırıcı tanıda yararlı özellikler

	<i>Alagille</i>	<i>Non-sendromik safrayolları azlığı</i>	<i>Byler sendromu</i>	<i>Norwegian</i>	<i>North American Indian</i>	<i>Rekurren kolestatik</i>
Doğum ağırlığı	Düşük	Düşük	Normal	Fazla	-	-
Başlangıç yaşı	Genellikle < 3ay	< 3 ay	genellikle <3ay 10 yaşa kadar	< 3 ay	< 3ay	1-15 yaş
Birlikte anomaliler	Kalp, göz, kemik, böbrek	Yok	Yok	Lenfödem	Yanakta telenjektazi	Yok
Kolesterol	↑↑	↑	Normal	↑	Normal	↑
GGT	↑	↑	Normal	↑	↑	-
Ter testi	Normal	-	↑	-	-	-
Histopatoloji						
Erken	Safra duktuslarında Azalma-yokluk	Safra duktuslarında Azalma-yokluk	Kolestatik	Dev hücreler	Dev hücreler	Kolestatik
Geç	Biliyer siroz	Biliyer siroz	Fibrozis	Portal fibrozis	Siroz	Kolestatik
Klinik gidiş	Sıklıkla düzelir	Progresif	Progresif	Sıklıkla	Progresif	Benign
GIS kanaması	Nadir	-	Nadir	Benign	Sık	Olmaz
Hepatik yetmezlik	Nadir	Oluşabilir	Sık	Nadir	Oluşabilir	Olmaz
Kolelithiazis	Nadir	Nadir	Sık	Nadir	-	-
Biliyer diversiyona yanıt	Nadir	-	İyi	-	-	-
Kahtım (otozomal)	Dominant	-	Ressesif	Ressesif	Ressesif	-

- = Bilinmiyor, bildirilmemiş, ↑ = Artmış, ↓ = Azalmış

minlerin malabsorbsiyonuna ilişkin bulgular gelişebilir (2,4). Byler sendromunu, obstrüksiyon ve duktopeni sendromlarından ayıran bazı biyokimyasal özellikler vardır. Gamaglutamil transpeptidaz, 5'nukleotidaz değerleri normal veya hafif yüksek, kolesterol değerleri, diğer kolestatik durumlara göre daha düşüktür. Kolestatik tipik biyokimyasal bulgu-

larının saptanamamasına rağmen, serum safra asitleri yüksek bulunur (5,6). Bazı olgularda ter testi yüksek olabilir ve semptomatik safra taşları sıktır (2,4,5). Hepatoselüler ve kanaliküler kolestatik, hepatoselüler hasar ile normal karaciğer yapısının bozulması, psödoasini formasyonu, dev hücre oluşumu, safra kanallarında epitelyal değişiklikler, ta-



niya yardımcı olabilecek karaciğer biyopsi bulgularıdır (7).

Byler sendromu için spesifik bir tedavi yoktur. Ursodeoksikolik asiti de (UDCA) içeren medikal tedavilerin yararı sınırlıdır. Fibrozis gelişiminden önce uygulanan parsiyel biliyer diversiyon hastalığın gidişini yavaşlatabilir (8). Hastalığın ilerlemesi ile portal hipertansiyon ve komplikasyonları gelişecektir. Bu hastalarda diğer çocukluk çağı karaciğer hastalıklarında olduğu gibi karaciğer malignitesi riski yüksektir (9). Hastalığın başlangıcından itibaren 4-5 yıl içinde karaciğer yet-

mezliğinin gelişimi ile ölüm riski artar.

Olgumuzda klinik-biyokimyasal-histolojik incelemeler ile kronik kolestaz düşünülmüştür. İdrar ve kan aminoasitleri incelemesinde saptanan değişiklikler kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu bulunmuştur. Aile öyküsü, kolestaza rağmen GGT ve kolesterol değerlerinin normal oluşu, total safra asitlerindeki yükseklik ve biyopsi bulguları Byler sendromu tanısını desteklemiştir. Hasta 1 yıldır UDCA tedavisi ile izlenmekte olup, henüz portal hipertansiyon ve hepatik yetmezlik bulguları gelişmemiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Whittington PF. Chronic Cholestasis of Infancy. *Pediatr Clin North Am* 1996;43(1):1-26
2. Riely CA: Familial intrahepatic cholestasis: An overview In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB, editors. *Pediatric Gastrointestinal Disease, pathophysiology, diagnosis, management. Volume II. Philadelphia. BC Decker Inc* 1991;1025-1023.
3. Clayton RJ, Iber FL, Ruebner BH: Byler disease: Fatal familial intrahepatic cholestasis in an Amish Kindred. *Am J Dis Child* 1965;117:112-124.
4. Riely CA. Familial intrahepatic cholestatic syndromes. *Semin Liver Dis* 1987;7:119-133
5. Maggione G, Bernard O, Riely CA et al. Normal serum gamma glutamyltransferase activity identifies groups of infants with idiopathic cholestasis with poor prognosis. *J Pediatr* 1987;111:251-252.
6. Whittington PF, Freese DK, Sharp HL et al. Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:134-141.
7. Alonso EM, Snover D, Whittington PF, et al. Histologic pathology of the liver in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:128-133
8. Whittington PF, Whittington GL. Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritis associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1988;95:130-136.
9. Dahms BB: Hepatoma in familial cholestatic cirrhosis of childhood. *Arch Pathol Lab Med* 1979;103:30-33.

