

Çocukluk Çağında Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz

Erkan DOĞAN¹, Eylem SEVİNÇ², Sadrettin EKMEKÇİ³, Burcu KORKUT⁴

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Pediyatri Anabilim Dalı, ²Pediyatrik Gastroenteroloji Bilim Dalı, ³Neonatoloji Bilim Dalı, Karabük

⁴İl Sağlık Müdürlüğü Aile Hekimliği Birimi, Karabük

GİRİŞ

Kolestatik karaciğer hastalığı, akut/tekrarlayıcı veya kronik seyir gösterebilen, infantil dönemden başlayarak tüm çocukluk yaş grubunda rastlanabilen, morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Kolestaz safra yollarındaki herhangi bir tıkanıklığa bağlı veya hepatositler tarafından yetersiz safra oluşturulması sonucu oluşur. Safra asit sentez bozuklukları, Alagille sendromu (ALGS), alfa-1 antitripsin (A-1AT) eksikliği ve progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC) çocuklarda görülen tüm kolestaz vakalarının yaklaşık %30'unu oluşturur. Bu derlemede çocukluk yaş grubundaki PFIC'nin tanısı, klinik bulguları ve tedavisi güncel çalışmalar ışığında tartışılmıştır.

PROGRESİF FAMILİYAL İNTRAHEPATİK KOLESTAZ

Progresif familial intrahepatik kolestaz (PFIC) infantil dönemde hepatosellüler kaynaklı kolestazla seyreden, genellikle bebeklik ile erişkin arasında değişen yaşlarda karaciğer yetmezliğine yol açan, otozomal resesif geçiş gösteren nadir bir hastalık grubudur. Bu hastalık moleküler ve genetik çalışmalarla üç alt tipe (PFIC 1, PFIC 2, PFIC 3) ayrılmış olup, bu alt tiplerle ilişkili sorumlu genler tanımlanmıştır (1).

PFIC-1, Byler Hastalığı

Byler hastalığı ya da Grönland ailevi kolestazi olarak da adlandırılan PFIC-1, ilk olarak 1969 yılında Amish toplumuna mensup 7 çocukta tanımlanmıştır. Bu hastalıkta, 18. kromozomun uzun kolunda (18q21) lokalize olan ATP8B1 geninde (FIC-1) mutasyon saptanmıştır (2). Bu genin sentezlediği protein; ATP hidrolizi ile asidik fosfolipid translokasyonundan sorumlu olup kolanjiyositlerde ve hepatositlerin kanaliküler membranında bulunur. ATP8B1 geninde (FIC-1) oluşan mutasyonlar kolestaza ve anormal safra asidi taşınmasına sebep olur (3).

PFIC-2

Klinik açıdan PFIC-1'E benzeyen bu hastalıkta sibling P-glikoproteini (SPGP) kodlayan gendeki bozukluklardan kaynaklanır. SPGP geni (ABCB11-BSEP) 2. kromozomun uzun kolunda lokalize (2q24) olup son zamanlarda 200'ün üzerinde farklı mutasyon tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar safra asitlerinin safra kanaliküllerine taşınımını bozarak hepatositler içerisinde safra tuzlarının birikimine yol açar ve kolestaz ile sonuçlanır (4).

PFIC-3

Bu PFIC tipinde, MDR3 proteinini kodlayan ABCB4 geninde mutasyonlar saptanmıştır. MDR3, fosfatidilkolinin kanalikül

içinden taşınmasında görev alır. Bu proteinde meydana gelen mutasyonlar, biliyer safra tuzu/fosfatidilkolin oranının yükselmesine yol açar. Artmış biliyer safra tuzu/fosfatidilkolin oranı safra tuzlarının safra epiteline hasar vermesine ve safra yoğunluğunun bozulmasına yol açarak kolestaz oluşumunu tetikler (5).

KLİNİK

PFIC hastalarında genellikle pruritus ve serum bilirübin seviyesiyle orantısız bir sarılık görülmesine rağmen semptomların başlangıcı, şiddeti ve ilerlemesi hastalık tipine göre değişiklik gösterir (Tablo 1). PFIC-1'de semptomlar infantil dönemin ilk (3. ile 6.) aylarında arasında başlar. Başlangıçta etkilenen çocuklarda pruritus ve rekürren ikter atakları görülür (6). Hastalık seyri boyunca ikter kalıcı hale gelir. Etkilenen çocukların çoğunda yağda eriyen vitaminlerin malabsorbsiyonuna bağlı olarak koagülasyon bozuklukları (K vitamini eksikliği) ve raşitizm (D vitamini eksikliği), hemolitik anemi (E vitamini eksikliği) gelişir. Ekstrahepatik bulgular PFIC-1 hastalık tipinde tanımlanmış olup başlıcaları; sensorinöral işitme kaybı, kronik öksürük, kronik ishal, kolesistit, pankreatit, büyüme gelişme geriliği, artmış ter klorür konsantrasyonu, gecikmiş pubertedir (7,8).

PFIC-2 diğer PFIC tiplerine göre daha şiddetli bir seyir gösterir. Sarılık hastalığın başlangıç aşamasından itibaren görülür. Hastalığın seyrinde karaciğer yetmezliği hızlı gelişir ve nakil yapılmaması durumunda ölümcül seyredir. Hastalığın bu alt tipinin hepatosellüler karsinom ve kolanjiokarsinom

ile ilişkili olduğu literatürde bildirilmiştir. Ayrıca bu hastalarda kolelitiazis de görülebilir. PFIC-1'in aksine ekstrahepatik semptomlar, PFIC-2'de bulunmamaktadır (9,10).

PFIC-3'ün yenidoğan döneminde görülmesi nadirdir. Hastalarda sarılık, pruritus ve hepatosplenomegali görülebilmektedir. ABCB4 geninde heterozigot mutasyon saptanan PFIC-3'lü çocuklarda klinik bulgular daha siliik olmakla birlikte genel olarak bu hastalık tipinde sarılık ve pruritus diğer PFIC tiplerine kıyasla daha hafiftir. Genç yetişkinlerde sıklıkla portal hipertansiyona bağlı gastrointestinal kanama görülür. Eşlik eden önemli hastalıklardan biri de kolelitiazisdir. Bu hastalık tipinde, hastalığın siroza dönüşme hızı yavaş olup belirgin bir kolestaz olmadığı durumda bile ortaya çıkabilmektedir (11,12).

Son zamanlarda PFIC fenotipinde olan bireylerde FXR proteinini kodlayan NR1H4 geninde mutasyonlar saptanmıştır. Bu defekte sahip yenidoğanlarda kolestaz ile birlikte normal gamma glutamil transferaz (GGT) düzeyleri, artmış serum safra asit ve alfa-fetoprotein seviyeleri gözlemlenir (13).

MYO5B proteini; BSEP proteini gibi hepatositlerin kanalküler membranında bulunur ve bu gendeki mutasyonlar mikrovillus inklüzyon hastalığı (MVI)'na neden olduğundan, MVI olan olgularda kolestaz görülmesi yadsınmamalıdır (14). USP53 ve LSR (lipoprotein reseptör) genlerinde de mutasyonlar PFIC benzeri bir tabloya neden olmakla birlikte hipokalsemik nöbetlerin LSR mutasyonuna sahip bireylerde görülmesi tipiktir (15) (Tablo 2).

Tablo 1. PFIC'in klinik ve biyokimyasal özellikleri.

	PFIC-1	PFIC-2	PFIC-3
Başlangıç yaşı	İnfantil dönem	Yenidoğan - erken infantil dönem	Geç infantil -erken adolesan dönem
Pruritusun şiddeti	Ciddi	Çok ciddi	Orta
Ekstrahepatik bulgular (ishal, pankreatit, işitme kaybı, boy kısalığı)	Var	Yok	Yok
Kolesterol taşı hastalığı	Yok	Artmış	Artmış
Serum ALT	Hafif artmış	Orta derecede artmış	Hafif artmış
Serum AFP	Normal	Artmış	Normal
Serum GGT	Normal	Normal	Artmış
Serum safra asitleri	Artmış ++	Artmış +++	Artmış ++
Primer safra asitleri (safra içeriği)	Düşük	Çok düşük	Normal
Fosfolipidler (safra içeriği)	Normal	Normal	Düşük
Son dönem karaciğer hastalığı	İlk dekat	Hızlı, ilk birkaç yıl	İlk ya da 2. dekat

PFIC: Progresif familial intrahepatik kolestaz. ALT: Alanin aminotransferaz. AFP: Alfa-fetoprotein. GGT: Gamma glutamil transferaz.

Tablo 2. PFIC'deki mutasyonlar

Etiyoloji	Genetik Defekt
FIC1 eksikliği	ATP8B1
BSEP eksikliği	ABCB11
MDR3 eksikliği	ABCB4
TJP2 eksikliği	TJP2
FXR eksikliği	NR1H4

TANI

Hastalığın tanısı; klinik, biyokimyasal, radyolojik ve histopatolojik bulgulara dayanarak konur (4). Tüm hastalarda, özellikle GGT olmak üzere ayrıntılı karaciğer fonksiyon ve koagülasyon testlerinin yapılması gereklidir. Bazı PFIC tipleri ve safra asit sentez bozuklukları dışında kolestatik patolojilerin çoğu GGT seviyesinin yükselmesi ile karakterizedir. PFIC hastalığı olan çocuklarda, düşük GGT düzeyleri; PFIC-1 veya PFIC-2'de görülürken, PFIC-3'te GGT düzeyleri artmıştır. Tüm olgulara enfeksiyöz hastalıklarının dışlanması için TORCH ve diğer viral enfeksiyonların serolojik testlerinin yapılması gereklidir. PFIC; kolestaz ile seyreden birçok metabolik hastalık ve safra asit sentez bozuklukları ile karışabileceğinden metabolik tarama testlerinin ve serum safra asit düzeylerinin ölçümünün yapılması önerilmektedir (16).

Başta ekstrahepatik biliyer atrezi olmak üzere safra yolu hastalıklarının ekarte edilmesi için karaciğer ultrasonografisinin yapılması gereklidir. PFIC'lı hastalarda ultrasonografi sonucu genel olarak normal olmakla birlikte büyük bir safra kesesi de görülebilir. Bazı PFIC olgularında kolelitiazis de tespit edilebilir. Kolanjiyografi uygulamasının yapılması halinde, safra yollarının normal olduğu saptanır (1,4).

PFIC-1'li hastaların biyopsilerinde lobüler yapının etkilenmediği ve inflamasyonun eşlik etmediği orta şiddette kanaliküler kolestaz izlenir. Histopatolojik kesitlerde kanaliküler safranın açık renkli veya az miktarda olduğu göze çarpar. Hastalığın erken evrelerinde hepatositlerin düzenli ve küçük halde olduğu saptanır, ancak fibrozis görülmez. Psödorozetlerin yanı sıra periportal biliyer metaplazi görülebilir. İnterlobüler safra kanalları hipoplastik ve ipliksi bir yapıya sahiptir. Duktopeni çoğu kez görülürken ileri evrelerde fibrozis gözlemlenir (17). Lobüler yapıda bozulma ile birlikte kanaliküler ve hepatosellüler hâki renkli safra birikiminin olduğu kolestaz PFIC-2'li hastaların biyopsilerinde görülen tipik bulgulardır. Hastalığın

erken evrelerinde dev hücreli transformasyon, lobüler enflamasyon, hepatosit nekrozu ve apoptoz ile karakterize olan neonatal hepatit tablosu görülür. PFIC-2'li hastalarda, kronik hepatit, siroz, mallory cisimleri ve perivenülit daha fazla görülmüştür (18). PFIC-3'lü hastalarda ise diffüz hepatosellüler kolestaz, gerçek kanal proliferasyonu, portal fibrozis ve kanaliküler kolesterol yarıkları görülür (15). Biyopsi örneklerinin MDR3 ve BSEP immün boyama tekniklerinin kullanılarak boyanması; PFIC'in alt tiplerinin fenotipik tanısının konulmasına olanak sağlar (19).

Mutasyon Analizi

Mutasyon analizleri pahalı ve zaman gerektiren testler olduğu için ülkemizde birçok merkezde yapılamamasına rağmen, PFIC tanısı; ATP8B1, ABCB11 ve ABCB4 genlerindeki Bi-allel mutasyonların saptanması tanısız bir özellik ifade eder (20-22).

AYIRICI TANI

Yenidoğanlarda ve küçük bebeklerde, PFIC-1/2'nin, diğer kolestaz nedenlerinden ayırt edilmesi gerekir. Bu durumda, GGT düzeyinin tespiti oldukça faydalı bir test olup kolestazlı tüm çocuklarda yapılması gereklidir. PFIC-1/2'li hastalarda normal GGT düzeyleri tespit edilirken; Biliyer atrezi, ALGS, A-1AT eksikliği gibi neonatal kolestazın yaygın görülen diğer nedenlerinde GGT düzeylerinde artışa rastlanır. Safra asit sentez bozuklukları (BASD)'nda; kolestaz ve normal GGT düzeyleri tüm hastalarda gözlenir. Serum safra asit konsantrasyonları BASD olan hastalarda düşük seviyede veya hiç bulunmazken, PFIC-1/2'li hastalarda artar. BASD'nın görülme yaşı değişkenlik gösterirken, PFIC'lı olgularla kıyaslandığında BASD olan çocuklarda pruritus hafif şiddetlidir ve koloretik tedaviye daha iyi cevap verirler. GGT düzeylerinin normal olduğu diğer nadir görülen kolestatik hastalıklar arasında; artrogripoz-renal işlev bozukluğu sendromu ve ailevi Amish hiperkolanemisi yer alır (1,4,23).

TEDAVİ

PFIC'lı olguların tedavisinde tıbbi ve cerrahi yöntemler kullanılır. Tıbbi tedavi; ursodeoksikolik asit (UDCA), kolestiramin ve fenobarbital gibi koloretik tedavilere dayalıdır (Tablo 3). Parsiyel eksternal biliyer diversiyon, ileal bypass ve parsiyel internal biliyer diversiyon gibi nontransplant cerrahi müda-

Tablo 3. Koloretik ajanlar

İlaç	Doz
Cholestyramine	Başlangıç dozu 2 gr/gün (2 eşit doza bölünerek PO)
Rifampicin	5 mg/kg/doz, maks:20 mg/kg/gün
Ursodeoxycholic acid	20 mg/kg/gün ya da 600 mg/m ² maks. 1000 mg/gün
Sertraline*	1 mg/kg/gün, maks. 4 mg/kg/gün
Naltrexone*	0.25-5 mg/kg/gün maks:50 mg/gün

*Erken çocukluk çağında kullanımına ait literatür bilgisi bulunmamaktadır. PO: Per oral.

haleler PFIC-1 ve PFIC-2'li hastalarda semptomların giderilmesinde etkili olmaktadır. Bu tedavilerin başarısız olması durumunda geriye kalan tek alternatif tedavi yöntemi ise karaciğer naklidir (1,4).

PROGNOZ

PFIC'te prognoz hastalığın alt tipine ve tanının erken konmasına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Hastalığın

doğası gereği fibrozis ve son dönem karaciğer yetersizliğinin gelişmesi olguların büyük kısmında görülür ve karaciğer transplantasyonu gerektirir (4).

Sonuç olarak karaciğer yetmezliğiyle sonuçlanan bu hastalıkta tedavi planlamaları fibrozis ve siroz gelişmeden önce hızlıca yapılabilirse, hastalığa bağlı morbidite ve mortalite önemli oranda azalacaktır. Yine de son dönem karaciğer yetmezliği gelişmiş hastalarda transplantasyon halen tek tedavi seçeneğidir.

KAYNAKLAR

- Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012;36:26-35.
- Klomp LW, Bull LN, Knisely AS, et al. A missense mutation in FIC-1 is associated with greenland familial cholestasis. *Hepatology* 2000;32:1337-41.
- Eppens EF, Van Mil SW, De Vree JM, et al. FIC1, the protein affected in two forms of hereditary cholestasis, is localized in the cholangiocyte and the canalicular membrane of the hepatocyte. *J Hepatol* 2001;35:436-43.
- Henkel SA, Squires JH, Ayers M, et al. Expanding etiology of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Hepatol* 2019;11:450-63.
- Gaur K, Sakhuja P. Progressive familial intrahepatic cholestasis: A comprehensive review of a challenging liver disease. *Indian J Pathol Microbiol* 2017;60:2-7.
- Alissa FT, Jaffe R, Shneider BL. Update on progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:241-52.
- Bull LN, Thompson RJ. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Liver Dis* 2018;22:657-69.
- Folmer DE, van der Mark VA, Ho-Mok KS, et al. Differential effects of progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 and benign recurrent intrahepatic cholestasis type 1 mutations on canalicular localization of ATP8B1. *Hepatology* 2009;50:1597-605.
- Scheimann AO, Strautnieks SS, Knisely AS, et al. Mutations in bile salt export pump (ABCB11) in two children with progressive familial intrahepatic cholestasis and cholangiocarcinoma. *J Pediatr* 2007;150:556-9.
- Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S, et al. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): Phenotypic differences between PFIC-1 and PFIC-2 and natural history. *Hepatology* 2010;51:1645-55.
- Ramraj R, Finegold MJ, Karpen SJ. Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3: Overlapping presentation with Wilson disease. *Clin Pediatr (Phila)* 2012;51:689-91.
- Morotti RA, Suchy FJ, Magid MS. Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) type 1, 2, and 3: A review of the liver pathology findings. *Semin Liver Dis* 2011;31:3-10.
- Gomez-Ospina N, Potter CJ, Xiao R, et al. Mutations in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Commun* 2016;7:10713.
- Gonzales E, Taylor SA, Davit-Spraul A, et al. MYO5B mutations cause cholestasis with normal serum gamma-glutamyl transferase activity in children without microvillous inclusion disease. *Hepatology* 2017;65:164-73.
- Kazmierczak M, Harris SL, Kazmierczak P, et al. Progressive hearing loss in mice carrying a mutation in Usp53. *J Neurosci* 2015;35:15582-98.
- Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol* 2014;4:25-36.
- Knisely AS, Saxena R. Intrahepatic cholestasis: Inherited disorders. In: Saxena R, editor. *Practical Hepatic Pathology: A Diagnostic Approach*. 1st ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2011. p. 139-57.
- Evason K, Bove KE, Finegold MJ, et al. Morphologic findings in progressive familial intrahepatic cholestasis 2 (PFIC-2): Correlation with genetic and immunohistochemical studies. *Am J Surg Pathol* 2011;35:687-96.
- El-Guindi MA, Sira MM, Hussein MH, Ehsan NA, Elsheikh NM. Hepatic immunohistochemistry of bile transporters in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Ann Hepatol* 2016;15:222-9.
- Gonzales E, Spraul A, Jacquemin E. Clinical utility gene card for: Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1. *Eur J Hum Genet* 2014;22(4). doi: 10.1038/ejhg.2013.186.

21. Gonzales E, Spraul A, Jacquemin E. Clinical utility gene card for: Progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. Eur J Hum Genet 2014;22(4). doi: 10.1038/ejhg.2013.187.
22. Gonzales E, Spraul A, Jacquemin E. Clinical utility gene card for: Progressive familial intrahepatic cholestasis type 3. Eur J Hum Genet 2014;22(4). doi: 10.1038/ejhg.2013.188.
23. Squires JE. Protecting the allograft following liver transplantation for PFIC-1. Pediatr Transplant 2016;20:882-3.



JOHANN VOLFGANG VON GOETHE
(1749-1832)

Düşünmek kolaydır.

Davranmak zordur.

Düşündüğün gibi davranmak en zordur.