

İntrahepatik Safra Kanal Hastalığında Etiyolojik ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

Evaluation of Etiologic and Clinical Symptoms in Intrahepatic Bile Duct Diseases: A Single Centre Study

 Hasret Ayyıldız Civan

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Çocukluk çağı kolestaz nedenleri arasında enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar, intrahepatik-ekstrahepatik safra kanal hastalıkları ve sistemik hastalıklar sayılabilir. Kliniğimizde intrahepatik safra kanal hastalığı başlığı altında yer alan hastalık tanısı alan olguların tanı aşamalarını ve klinik bulgularını sunmayı amaçladık.

Yöntemler: Kliniğimize sarılık nedeniyle başvuran olgularda karaciğer testleri, viral seroloji, alfa 1 antitripsin, tiroid fonksiyon testleri, metabolik taramalar ve batin ultrasonografisi yapıldı. Bu tetkiklerin normal sonuçlandığı olgularda genetik çalışmalar ve karaciğer biyopsisi yapılarak tanı konuldu.

Bulgular: Genetik çalışmalar ve karaciğer biyopsisi sonucunda 1 hasta Alagille sendromu, 1 hasta Caroli hastalığı, 6 hasta ailevi ilerleyici intrahepatik kolestaz tip 1-2-3, 1 hasta ise kistik fibrozis tanısı aldı.

Sonuç: Akraba evliliğinin sık olduğu toplumumuzda kolestaz saptanan olguların ayırıcı tanısında genetik geçişli intrahepatik safra kanal hastalıkları da önemli bir yer tuttuğu için hastaların tanı almasında genetik tetkikler önemli bir basamak oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kolestaz, intrahepatik, sarılık

ABSTRACT

Objective: Infections, metabolic diseases, intrahepatic or extrahepatic bile duct diseases and some systemic illnesses are among the causes of cholestasis in childhood. We aimed to present the workup process and clinical findings of our patients diagnosed with an intrahepatic bile duct disease.

Methods: In cases admitted to our clinic for jaundice, hepatic enzymes, viral serological tests, alpha-1 antitrypsin, thyroid function tests, metabolic screening tests and abdominal ultrasound imaging were performed. In cases with negative test results, the diagnosis was made with genetic studies and liver biopsy.

Results: As a result of genetic studies and liver biopsies, one of the patients was diagnosed with Alagille syndrome, another one had Caroli disease, six had type 1, 2 or 3 of familial progressive intrahepatic cholestasis and the last one was diagnosed with cystic fibrosis.

Conclusion: As inherited intrahepatic bile duct diseases loom large in differential diagnosis of cases with cholestasis our society where consanguineous marriages are common, genetic analysis plays an important role in diagnosis of those diseases.

Keywords: Cholestasis, intrahepatic, jaundice

Geliş tarihi/Received: 24.04.2019 | Kabul tarihi/Accepted: 03.05.2019

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hasret Ayyıldız Civan, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 505 747 97 65 **E-posta/E-mail:** hasretayyildiz@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-5604-9722

Atıf/Citation: Ayyıldız Civan H. İntrahepatik Safra Kanal Hastalığında Etiyolojik ve Klinik Bulguların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi. Bakırköy Tıp Dergisi 2019;15:299-303
<https://10.4274/BTDMJB.galenos.2019.20190424074957>



GİRİŞ

Safra tuzları (%41), konjuge (direkt) bilirubin (%1), kolesterol (%3), fosfolipidler (%17), proteinler (%7), su ve elektrolitlerden (%31) oluşan safranin hepatosite alındığı sinüsoidal membrandan, barsağa ulaştıkları son nokta, duodenum ampulla Vateri arasında yer alan sorunlar sonucu ortaya çıkan klinik tabloya kolestaz denir. Biyokimyasal olarak direkt bilirubin seviyesinin 2 mg/dL'nin üzerinde veya total bilirubin %20'sinden fazlası olması durumudur ve mikst hiperbilirubinemi ile karakterizedir. Çocukluk çağı kolestaz nedenleri arasında enfeksiyonlar, metabolik hastalıklar, intrahepatik-ekstrahepatik safra kanal hastalıkları ve sistemik hastalıklar sayılabilir.

Çoğu genetik kalıtlara ve intrahepatik kolestaza neden olan safra kanal hastalıkları başlığı altında Caroli hastalığı/ sendromu, Alagille sendromu, ailevi ilerleyici intrahepatik kolestaz tip 1-2-3, benign ilerleyici intrahepatik kolestaz ve kistik fibroz (KF) sayılabilir.

Alagille sendromu, *JAG1* gen mutasyonu sonucu oluşan otozomal dominant kalıtlı bir hastalıktır. İntrahepatik safra kanallarının azlığı ve safra akış problemi sonucu ortaya çıkan kolestazla karakterize bu hastalığa kalp defektleri (Fallot tetralojisi, periferik pulmoner darlık, aort koarktasyonu, trunkus arteriosus), vertebra anomalileri (özellikle kelebek vertebra), böbrek bulguları (ektopik böbrek, multikistik böbrek), oküler bulgular (posterior embriyotokson) ve tipik yüz görünümü (belirgin alın ve kulaklar, ayrı ve derin gözler, küçük çene ve üçgen yüz) görülür. Kardiyak bulgular erken ölümlerden sorumludur.

Byler hastalığı (PFIC1) OR kalıtımına sahiptir ve kanaliküler membrandan safra kanallarına safra asidi salgılanmasındaki kusur sonucu ortaya çıkar. Sarılık atakları, büyüme geriliği, şiddetli kaşıntı, kronik veya tekrarlayan ishal atakları, pankreatit, kistik fibrozis, renal tubulopatiler, işitme kaybı ve deri değişiklikleri görülür. Normal gama-glutamil transpeptidaz (GGT) seviyesine rağmen, aspartat transaminaz (AST), aspartat transaminaz (ALT), alkalin fosfataz (ALP) ve direkt bilirubin seviyeleri yükselir.

PFIC2'de OR kalıtsal bir hastalıktır ve kalıcı sarılık ile şiddetli kaşıntı yenidoğan döneminde başlar. Erken çocukluk döneminde siroz ve karaciğer yetmezliği gelişir. Hepatoselüler karsinom ve kolanjiokarsinom da gözlenebilir. Bu hastalıkta ekstrahepatik bulgu görülmez. Karaciğer biyopsisinin patolojik incelemesinde dev hücreler görülmesi tipiktir. Normal GGT seviyesine rağmen AST, ALT, ALP ve direkt bilirubin seviyeleri yükselir.

PFIC3'de OR kalıtlı ve tekrarlayan/kalıcı sarılık 1 ay ile 20 yıl arasında başlayabilir. Kaşıntı, siroz, kolanjit ve portal hipertansiyon bulguları gelişebilir. Ekstrahepatik bulgu görülmeyen hastalıkta AST, ALT, ALP, GGT ve direkt bilirubin seviyeleri yükselir.

Kistik fibrozis, OR kalıtlı ve CFTR genindeki homozigot mutasyonlar anormal CFTR proteininin üretilmesine neden olur. Özellikle sekretuar organların etkilendiği hastalıkta, intrahepatik safra kanallarında safra akımının bozulması sonucu safra tıkaçı, fokal/multilobüler biliyer siroz ve safra taşı oluşabilir.

Akraba evliliğinin sık olduğu toplumumuzda görülme riski yüksek olan bu hastalıkların tanı ve tedavisindeki son gelişmeleri ve klinik deneyimimizi sunmayı amaçladık.

YÖNTEM

Bu araştırmada çocuk gastroenteroloji-hepatoloji kliniğine 01/01/2018 ile 01/01/2019 tarihleri arasında sarılık nedeniyle başvuran ve akolik dışkı olmayıp biliyer atrezi düşünülmeyen olgularda AST, ALT, GGT, ALP, total bilirubin, direkt bilirubin (d. bilirubin), TORCH ve viral seroloji, alfa 1 antitripsin, Ft4-tiroid uyarıcı hormon, idrar redüktan madde, kan-idrar aminosit ve TANDEM tetkikleri ve batin ultrasonu ile tanılanamayıp genetik mutasyon araştırması ve karaciğer biyopsisi yapıldı. İntrahepatik safra kanal hastalığı başlığı altında yer alan Alagille sendromu (1 hasta), Caroli hastalığı (1 hasta), ailevi ilerleyici intrahepatik kolestaz tip 1-2-3 (6 hasta), KF (1 hasta) tanısı alan hastalarımızın başvuru şikayetleri, genetik mutasyonları, karaciğer histopatolojileri ve klinik seyirleri sunuldu.

Etik kurul onayı alınmıştır (etik kurul onay no: 2019/169 20.05.2019).

BULGULAR

Çalışma grubunu 9 hasta (5 kız - 4 erkek) oluşturdu. Hastaların yaş ortalaması 56 ay (4-180 ay) idi. En sık şikayetleri sarılık, kaşıntı ve karaciğer enzimlerinde yükseklikti.

Karaciğer enzimleri; AST ortalama: 136 IU/mL (43-350), ALT ortalama: 99 IU/mL (31-212), GGT ortalama: 406 IU/mL (17-1850), d. bilirubin ortalama: 2,9 mg/dL (1-6,6), albumin: 3,8 mg/dL (3,3-4,2), uluslararası normalleştirilmiş oran: 1,17 (1-1,3) saptandı. Ultrasonda, 2 hastada safra kanallarında taş, 2 hastada hepatosplenomegali ve karaciğerde heterojenite saptandı.

Tüm hastalara karaciğer biyopsisi yapıldı ve histopatolojik değerlendirmesinde, hafif fibrozis ile biliyer siroz arasında değişen derecelerde fibrozis saptandı. Hastalıkları ile uyumlu olarak Caroli hastasında safra kanallarında

dilatasyon ve Alagille sendromlu hastada safra kanallarında sayıca azalma görüldü.

Hastaların yapılan genetik değerlendirme sonucunda, 1 hastada CFTR gen mutasyonu, 1 hastada ABCB11 gen

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları

Hasta no	Yaş	AE	Cinsiyet	Başvuru şikayeti	AST (IU/L)	ALT	GGT	ALP	D. bil	Albumin	INR
1.	15 yaş	+	E	Enzim yüksekliği	43	31	449	675	1	3,48	1,36
2.	4 ay	+	K	Pnömoni	197	188	1850	2090	4,4	4	1
3.	8 yaş	+	K	Kaşıntı	91	83	318	893	2,2	3,9	1,2
4.	4 yaş	+	E	Sarılık, kaşıntı	119	84	366	555	2,2	3,9	1,2
5.	2 yaş	+	K	HSM	154	46	171	326	1,2	4,1	1,1
6.	8 ay	+	K	Sarılık	350	212	55	905	6,6	3,3	1,3
7.	7 ay	+	K	Sarılık	70	42	118	456	2,2	3,7	1
8.	6 yaş	+	E	Enzim yüksekliği, kaşıntı	88	69	317	639	3,6	3,7	1,3
9.	6 yaş	+	E	Enzim yüksekliği	114	137	17	420	2,8	4,2	1,2

AE: Akraba evliliği, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, GGT: Gama-glutamil transpeptidaz, ALP: Alkalen fosfataz, D. bil: Direkt bilirubin, INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran, E: Erkek, K: Kadın, HSM: Halk Sağlığı Merkezi

Tablo 2: Etiyoloji, histopatolojik özellikler ve klinik bulgular

Hasta	USG	Genetik	Histopatoloji	Tanı	Takip
1.	Sol intrahepatik safra kanallarında multiple ekojenit (taş?)	Mutasyon yok	Dilate safra kanalları, periportal köprüleme fibrozisi	Caroli hastalığı	Safra taşları için ERCP (+), UDKA + ADEK vitamin desteği, karaciğer nakil adayı, takip
2.	Normal	JAG1 mutasyonu	Safra kanallarında sayıca azlık	ALAGILLE sendromu	Falot tetroloji operasyonu(+) UDKA + ADEK vitamin + kolestramin, karaciğer nakil adayı, takip
3.	HSM, karaciğerde heterojenite	ABCB4 mutasyonu (+)	Safra kanallarında proliferasyon, safra tıkaçı Köprüleşme fibrozu	PFIC3	UDKA + ADEK vitamin + kolestramin, karaciğer nakil adayı, takip
4.	Safra taşı	ABCB4 mutasyonu (+)	Biliyer siroz	PFIC3	Karaciğer nakli yapıldı, takrolimus
5.	Grade 1 hepatosteatoz	ABCB4 Mutasyonu (+)	Hepatositlerde yağ birikimi, periportal arayüz hepatit, periselüler fibroz	PFIC3	UDKA + ADEK vitamin desteği, karaciğer nakil adayı, takip
6.	Normal	CFTR gen mutasyonu (+)	Yaygın safra tıkaçı, hafif-orta fibroz	Kistik fibroz	Kreon, hiperkalorik mama, UDKA + ADEK vitamin desteği, karaciğer nakli oldu, takrolimus
7.	Normal	ATP8B1 mutasyonu (+)	Hepatositlerde dev hücre formasyonu, hafif fibroz	PFIC1	Hiperkalorik mama, UDKA + ADEK vitamin alıyor, karaciğer nakil adayı, takip
8.	HM, karaciğerde heterojenite	ATP8B1 mutasyonu (+), ABCB4 mutasyonu (+)	Orta derecede fibroz	PFIC3	Hiperkalorik mama, UDKA + ADEK vitamin desteği, karaciğer nakil adayı, takip
9.	Normal	ABCB11 mutasyonu (+)	Orta derecede fibroz	PFIC2	UDKA + ADEK vitamin desteği, karaciğer nakil adayı, takip

USG: Ultrasonografi, ERCP: Endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi, UDKA: Ursodeoksikolik asit

mutasyonu, 1 hastada ATP8B1 mutasyonu, 1 hastada JAG1 mutasyonu ve 4 hastada ABCB4 mutasyonu saptandı.

Karaciğer nakil adayı olan hastalara ursodeoksikolik asit (UDKA) ve ADEK vitamin desteği başlanarak takibe alındı. Büyüme geriliği belirgin olan 3 hastaya hiperkalorik mama desteği verildi. Şiddetli kaşıntı şikayeti olan 2 hastaya kolestramin tedavisi başlandı. Takipte son dönem karaciğer yetmezliği gelişen 2 hastaya canlı vericiden karaciğer nakli yapılarak immünsupresif tedavi başlandı. Fallot tetralojisi de olan Alagille sendromlu hastaya ventriküler septal defekt (VSD) düzeltme ameliyatı yapıldı. Caroli hastasının intrahepatik safra kanallarındaki kalküller endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) işlemi ile temizlendi.

TARTIŞMA

İlk kez 1969'da tanımlanan ve JAG1 gen mutasyonu sonucu oluşan Alagille Sendromu; karaciğer, kalp, iskelet, yüz ve gözleri etkileyen multisistemik bir hastalık olup otozomal dominant geçişlidir. 1/70.000-100.000 canlı doğumda görülür. Neonatal kolestaz, üçgen yüz görünümü, geniş alın, kelebek vertebra, Fallot tetralojisi, pulmoner stenoz, ASD, VSD, gözlerde posterior embriyotokson ve tübointerstisyel nefropati sıklıkla görülen hastalıkta intrahepatik safra kanallarında hipoplazi olması nedeniyle safra akımında yetersizlik olur (1,2). Alagille sendromu tanımlı 1 hastamızın Fallot tetralojisi tanısıyla takip edilirken gelişen pnömoni nedeniyle yatırıldığı dönemde transaminaz yüksekliği fark edildi. JAG1 gen mutasyonu homozigot çıkan hastanın karaciğer biyopsisinde siroz mevcuttu. Hastada posterior embriyotokson saptandı, böbrek ve vertebra anomalisi yoktu. UDKA ve ADEK vitamin desteği ile takip edilen hastamız Fallot tetralojisi nedeniyle operasyon geçirdi. Karaciğer nakil adayı olan hastaya UDKA, kolestramin ve ADEK vitamin desteği başlandı.

İlerleyici ailevi intrahepatik kolestaz (PFIC) sıklıkla yenidoğan döneminde veya ilk bir yıl içinde gelişen intrahepatik kolestazla seyreden kalıtsal bir hastalık grubudur. PFIC hepatobiliyer taşıyıcı proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonuç safra asitlerinin kanaliküler membrandan atılmasında sorun vardır. İlk kez 1965 yılında Clayton ve ark. (3) tarafından Amish soyunda tanımlanmıştır. 1/50.000-100.000 canlı doğumda görülür. PFIC'nin başlıca semptomu sıklıkla ciddi kaşıntı, sarılık, büyüme gelişme geriliği, safra taşı, tekrarlayan burun kanamaları, yağda eriyen vitaminlerin eksikliklerine

bağlı belirtiler ve portal hipertansiyondur (4). Hastaların sınıflaması GGT düzeylerinin düşük veya yüksek oluşuna göre yapılmaktadır. Byler hastalığı olarak da bilinen PFIC1'de ATP8B1 geninde otozomal resesif mutasyon olur. Bu hastalıkta kolestaz bulgularına ekstrahepatik bulgular da (kronik ishal, pankreatit, kistik fibroz) eşlik edebilir. Sistemik hastalık olduğu için karaciğer nakli yapılmaz. UDKA ve ADEK vitamin desteği ile takip edilen hastalara gerektiğinde Bilyer diversiyon ve ileal bypass yapılabilir. PFIC2'de ABCB11 geninde otozomal resesif mutasyon olur. Kolestaz bulguları daha şiddetli olan bu grupta ekstrahepatik tutulum olmadığı için karaciğer nakil şansı vardır. PFIC1 ve PFIC2'de GGT değeri normaldir. PFIC3'te ABCB4 geninde otozomal resesif mutasyon olur. Bu grupta GGT yüksektir. UDKA ve ADEK vitamin desteği ile takip edilen PFIC2 ve PFIC3 hastalarına gerektiğinde karaciğer nakli yapılabilir. Bizim takip ettiğimiz 1 PFIC1 hastamız büyüme geriliği belirgin olduğu için hiperkalorik mama ve UDKA ve ADEK vitamin desteği almaktadır. Bir PFIC2 hastamızda karaciğerde orta derecede fibroz vardı ve UDKA ve ADEK vitamin desteği ile takip edilmektedir. Dört PFIC3 hastamızın 1'inde siroz ve portal hipertansiyon bulguları olduğu için karaciğer nakli yapıldı. Diğer 3 hasta UDKA ve ADEK vitamin desteği ile karaciğer nakil programına alındı.

Caroli hastalığı; 1958 yılında ilk olarak Caroli tarafından intrahepatik safra yollarında kistik dilatasyonla karakterize konjenital bir malformasyon olarak tanımlanmıştır. Caroli hastalığının nedeni bilinmemekle birlikte etiyolojide kalıtımın rolü düşünülmüştür (5). Caroli hastalığında kolestaz, GGT yüksekliği, koleltiazis, kolanjit, siroz görülür. Tanısı manyetik rezonans kolanjiopankreatografi ya da karaciğer biyopsisi ile konur. UDKA ve ADEK vitamin desteği ile takip edilen hastalarda gerektiğinde karaciğerin tek lobunu tutan lokalize hastalıkta cerrahi rezeksiyon, diffüz tutulumlarda ise karaciğer nakli yapılmalıdır. Bizim takip ettiğimiz 1 Caroli hastamızda bilateral intrahepatik safra kanal tutulumu olduğu için cerrahi rezeksiyon düşünülmüştü. Karaciğer nakil adayı olan hastanın safra kesesi içindeki ve sol intrahepatik safra taşlarına yönelik ERCP yapıldı. UDKA ve ADEK vitamin desteği devam etmektedir.

KF CFTR geninin OR mutasyonu sonucu oluşan ve sekretuar organları (akciğer, safra kanalları, ter bezleri, pankreas, egzokrin organlar) etkileyen bir hastalıktır. 1/2500 canlı doğumda görülür. Yapılan çalışmalarda KF'de karaciğer hastalığı prevalansı %18 ve %41 civarında

saptanmıştır. Sıklıkla hepatosteatoz, fokal ve multilobüler siroz, portal hipertansiyon ve kolelitiazis görülmele birlikte neonatal kolestaz (%0,67) nadirdir (9). Neonatal kolestaz nedeniyle yapılan tetkiklerinde ter testi yüksek, fekal elastazı düşük ve *CFTR* geninde homozigot mutasyonu saptanarak Kistik fibroz tanısı alan hastamıza UDKA, ADEK vitamini, pankreatik enzim replasmanı ve hiperkalorik mama başlandı. Hastanın karaciğer biyopsisi siroz ile uyumlu olduğu için karaciğer nakli yapıldı.

SONUÇ

İntrahepatik safra yolu hastalıklarının çoğu genetik geçişli ve otozomal resesif kalıtıldığı için akraba evliliği sıklığının %25-30 olduğu ülkemizde çocuk hastalıkları polikliniklerine başvuran kolestazlı hastalarda ayırıcı tanıda özellikle akılda bulundurulması gerektiğini vurgulamak istedik.

Etik

Etik Kurul Onayı: Etik kurul onayı alınmıştır (Etik kurul no: 2019/169 20.05.2019).

Hasta Onayı: Hastalardan onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Jesina D. Alagille Syndrome: An Overview. *Neonatal Netw* 2017;36:343-7.
2. Meena BL, Khanna R, Bihari C, Rastogi A, Rawat D, Alam S. Bile duct paucity in childhood-spectrum, profile, and outcome. *Eur J Pediatr* 2018;177:1261-9.
3. Clayton RJ, Iber FL, Ruchner BH, Mckusick VA. Byler's disease: fatal intrahepatic cholestasis in an Amish kindred. *Am Pediatr Soc* 1965;67:1025-8.
4. Shneider BL. Biliary transport. In: Walker WA, Goulet O, Kleinman RE, Sherman PM, Shneider BL, Sanderson IA (eds). *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed Ontario: BC Decker 2004:1363-75.
5. Kassahun WT, Kahn T, Wittekind C, Mossner J, Caca K, Hauss J, et al. Caroli's disease: liver resection and livertransplantation. Experience in 33 patients. *Surgery* 2005;138:888-98.
6. Gu JA, Kampa KC, Zapparoli M, Alves VA, Ivantes CAP. Congenital Hepatic Fibrosis And Obliterative Portal Venopathy Without Portal Hypertension - A Review Of Literature Based On An Asymptomatic Case. *Arq Gastroenterol* 2018;55:324-8.
7. Pawar S, Zanwar V, Mohite A, Surude R, Rathi P, Balasubramani M. A family of congenital hepatic fibrosis and atypical retinitis pigmentosa. *Clin Pract* 2015;5:792.
8. De Kerckhove L, De Meyer M, Verbaandert C, Mourad M, Sokal E, Goffette P, et al. The place of liver transplantation in Caroli's disease and syndrome. *Transpl Int*. 2006;19:381-8.
9. Eminoglu TF, Polat E, Gökçe S, Ezgü FS, Senel S, Apaydin S. Cystic Fibrosis Presenting with Neonatal Cholestasis Simulating Biliary Atresia in a Patient with a Novel Mutation. *Indian J Pediatr* 2012;80:502-4.