

Kolestaz ve Kaşıntı: Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz?

Cholestasis and Pruritus: Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis?

Gökhan Tümgör

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye



Öz

Progresif familial intrahepatik kolestaz (PFİK), çocukluk çağı kolestazları içinde önemli bir yer tutmaktadır. Bazı karaciğer nakil merkezlerinde en sık karşılaşılan ikinci karaciğer nakil endikasyonudur. Tüm kolestazlı ve karaciğer nakli yapılan olguların yaklaşık %10-15'ini oluşturmaktadır. PFİK, otozomal resesif geçişlidir ve hepatosellüler kaynaklı kolestaza yol açmaktadır. Süt çocukluğundan erişkin döneme kadar olan dönemde karaciğer yetmezliğine yol açarak ölüme neden olabilmektedir. PFİK'nin üç tipi vardır ve tüm tiplerde en sık gözlenen klinik bulgular kaşıntı, sarılık, büyüme geriliği, hepatomegali, splenomegalidir. PFİK'nin üç tipinin de prognozu farklıdır. PFİK'nin komplikasyonları portal hipertansiyon, karaciğer yetmezliği, siroz, hepatosellüler karsinom ve ekstrahepatik bulgulardır. Olguların hayat kalitesini yükseltecek medikal ve cerrahi tedaviler uygulanmakla birlikte çoğu olguya erken dönemde karaciğer nakli gerekmektedir.

Abstract

Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) has a significant place among the childhood cholestasis. It is the second most frequent liver transplant indication met in some liver transplant institutions. It constitutes approximately 10-15% of all cases of cholestasis and liver transplant. PFIC is an autosomal recessively inherited disorder and causes hepatocellular-originated cholestasis. In the period from infancy to adulthood it may cause death due to liver failure. PFIC has three types and the most frequently observed clinical symptoms of all three types are; pruritus, hepatitis, growth retardation, hepatomegaly, and splenomegaly. The prognosis of these three types of PFIC is different. The complications of PFIC are; portal hypertension, liver failure, cirrhosis, hepatocellular carcinoma, and extrahepatic symptoms. Although medical and surgical treatments are applied in order to improve the patients' life quality, most of the cases require liver transplantation in the early stage.

Anahtar kelimeler

Çocukluk çağı, kolestaz, kaşıntı

Keywords

Childhood, cholestasis, pruritus

Geliş Tarihi/Received : 03.03.2015

Kabul Tarihi/Accepted : 19.08.2015

DOI:10.4274/jcp.05706

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Gökhan Tümgör, Çukurova Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Çocuk Gastroenteroloji
Bilim Dalı, Adana, Türkiye
Tel.: +90 506 544 32 80
E-posta: gtumgor74@yahoo.com

© Güncel Pediatri Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
© The Journal of Current Pediatrics, published by Galenos Publishing.

Giriş

Progresif familial intrahepatik kolestaz (PFİK) ilk kez Clayton ve ark. (1) tarafından 1965 yılında "Byler hastalığı" olarak tanımlanmış, otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. PFİK, hepatosellüler orjinli kolestaza yol açmaktadır. Süt çocukluğundan erişkin döneme kadar karaciğer yetmezliğine yol açarak ölüme neden olabilmektedir. Günümüzde 3 tipi tanımlanmıştır. PFİK tip 1; *ATP8B1* geni (FİK 1 eksikliği), PFİK tip 2; *ABCB11* geni [safra tuzu eksport pompası (STEP) eksikliği] ve PFİK tip 3; *ABCB4* geni [sınıf 3 Multidrug

Rezistans (MDR 3) eksikliği] mutasyonu sonucu oluşmaktadır (2). Üç genin de safra oluşumunu sağlayan hepatosellüler transport sistem genleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Şekil 1) (1).

PFİK fenotipli olguların %30'unda bu hastalıkla ilgili mutasyon saptanamadığından, PFİK fenotipine benzeyen başka hastalıkların tespit edilmesi muhtemeldir (3).

Epidemioloji

PFİK tüm kolestazlı ve karaciğer nakli yapılan olguların yaklaşık %10-15'ini oluşturmaktadır. Gerçek insidansı bilinmemektedir. Tahmini insidansı 1/50,000-1/100,000 olduğu bildirilmektedir. Her iki cins eşit etkilenmektedir. Tüm tipleri dünyada yaygın olarak görülmektedir (1).

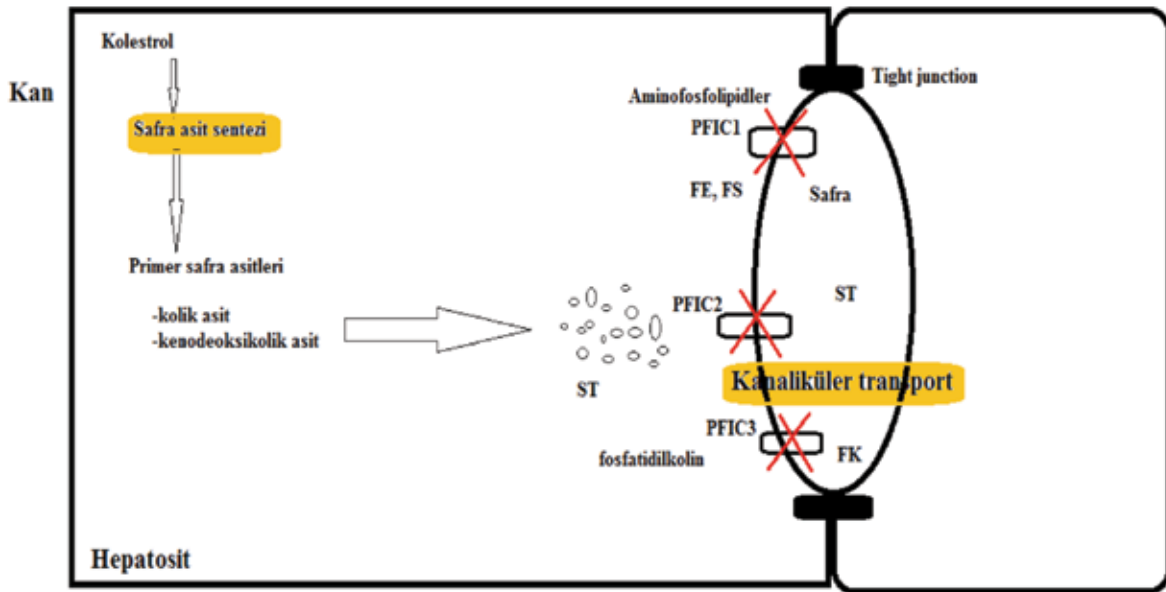
Klinik ve Biyokimyasal Değerler

Tüm tiplerde en sık gözlenen klinik bulgular kaşıntı, sarılık, büyüme geriliği, hepatomegali, splenomegali ve yağda eriyen vitamin eksikliklerinden dolayı olan komplikasyonlardır (2,4). Kolestaz, PFİK 1'li olgularda genellikle yaşamın ilk aylarından itibaren görülmektedir ve tekrarlayan sarılık atakları ve yaş arttıkça kalıcı kolestaz ile karakterizedir. PFİK 2 daha hızlı ve ağır seyirlidir. Sarılık ilk ay

başlamaktadır ve yaşamın ilk yılında hızla karaciğer yetmezliği gelişmektedir. Erken dönemde (bir yaşından önce) hepatosellüler karsinom (HSK) ve kolanjiyokarsinom gelişimi gözlenebilir. PFİK tip 1 ve 2'de ciddi kaşıntı gözlenmektedir. Fenotipik bulguları benzemekle beraber ılımlı fenotipik farklılıklar olabilir (5,6). PFİK 1'de gözlenen kısa boy, sensorinöral sağırılık, sulu ishal, pankreatit, yükselmiş ter elektrolit konsantrasyonu ve karaciğer yağlanması gibi ekstrahepatik özellikler PFİK 2'de gözlenmemektedir. PFİK tip 1 ve 2'nin aksine tip 3'te kolestaz yenidoğan döneminde nadirdir ve yaşamın ilk yılında hastaların sadece 1/3'ünde gözlenmektedir. PFİK 3 süt çocukluğunun geç döneminde, çocukluk çağında ve hatta genç erişkin döneminde görülebilir (7). Adölesan ve genç erişkinlerde siroz ve portal hipertansiyona bağlı gastrointestinal sistem kanamaları gözlenebilmektedir ve kaşıntı genellikle nadirdir. Tüm PFİK 3'lü olguların yarısı, ortalama 7,5 yaşında karaciğer nakline gereksinim duymaktadırlar. HSK adölesan dönemde gelişebilmektedir (1).

Laboratuvar Bulguları

PFİK 1 ve 2'de serum gamaglutamiltransferaz (GGT) aktivitesi ve serum kolesterol düzeyleri normal ancak serum safra asit konsantrasyonu çok yükselmiştir. PFİK 1 ve 2'nin laboratuvar bulguları



Şekil 1. Progresif familial intrahepatik kolestazda kanaliküler transportun bozulması

PFİK: Progresif familial intrahepatik kolestaz, ST: Safra tuzları, FE: Fosfatidiletanolamin, FS: Fosfatidilserin, FK: Fosfatidilkolin

benzese de tanı anında PFİK 2'li olgularda serum transaminaz ve alfa fetoprotein düzeyleri daha yüksek gözlenmektedir. Ayrıca serum alkalin fosfataz düzeyi PFİK 1'de PFİK 2'den daha düşük saptanmaktadır (2,5). PFİK 3'te ise serum GGT aktivitesi yüksek, serum kolesterol düzeyi normal, serum primer safra tuzları orta derecede yükselmiştir (Tablo 1) (7).

Histolojik Bulgular

PFİK 1'li olgularda karaciğer histolojisi kanaliküler kolelitiazis ve duktuler proliferasyon olmaması ile karakterizedir. PFİK 2'de aynı bulgular görülür ancak karaciğerin yapısı daha çok bozulmuş, lobüller ve portal fibrozis ve inflamasyon daha belirgindir. Hepatosellüler nekrozis ve dev hücre transformasyonu PFİK 2'de daha sık gözlenmektedir (3). PFİK 3 karaciğer histolojisinde portal fibrozis, duktuler proliferasyon ve miks enflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır. Lobülde kolestazis ve bazı duktuslarda safra tıkaçı gözlenmektedir. Hepatositlerde ılımlı dev hücre formasyonu görülebilir. Sonraki dönemlerde yaygın portal fibrozis ve tipik biliyer siroz görüntüsü olmaktadır (2).

Uzmanlar PFİK'li olguların karaciğer dokularının histopatolojik incelemesinin spesifik olmadığını, karaciğerde intra ve ekstrahepatik tıkanıklara yol açan hastalıklarda aynı bulguların gözlenebileceğini bildirmektedir (3).

Etiyoloji

Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz Tip 1

PFİK 1 (Byler hastalığı) *ATP8B1* genindeki (FİK 1) mutasyon sonucu oluşmaktadır (5,6,8). Bu gen kromozom 18'de lokalizedir ve hafif fenotipi benign rekürren intrahepatik kolestaz (BRİK 1) olarak adlandırılır. FİK 1 protein hepatositin kanaliküler membranı üzerindedir. Bu p tipi ATPase bir aminofosfolipid taşıyıcıdır ve plazma membranının iç tabakasının fosfatidiletanolamin ve fosfatidilserin açısından zenginleşmesinden sorumludur. Membranın iki tabakasındaki lipidlerin asimetrik dağılımı kanaliküler lümenindeki yüksek safra tuzu konsantrasyonuna karşı koruyucudur (9). Bu flippaz ayrıca mikrovillüs oluşumu gibi kanaliküler

Tablo 1. Progresif familial intrahepatik kolestazlı olguların tiplerinin özellikleri

	PFİK 1	PFİK 2	PFİK3
Geçiş	OR	OR	OR
Kaşıntı	Ciddi	Çok ciddi	Orta
Serum GGT	Normal	Normal	Yüksek
Serum ALT	Orta derecede yüksek	>5x normal	Hafif yüksek
Serum AFP	Normal	Yüksek	Normal
Karaciğer histolojisi	Kanaliküler kolestazis, hafif lobüller fibrozis	Kanaliküler kolestazis, hafif lobüller fibrozis, dev hücreli hepatit	Biliyer siroz
Serum primer safra asit konsantrasyonu	Çok yüksek	Çok yüksek	Yüksek
Safra içeriği	Düşük primer safra asit içeriği	Çok düşük primer safra asit içeriği	Düşük fosfolipid konsantrasyonu
Kromozom lokus	18q21-22	2q24	7q21
Gen/Protein	<i>ATP8B1</i> /FİK 1	<i>ABCB11</i> /STEP	<i>ABCB4</i> /MDR 3
Hepatosit yeri	Kanaliküler membran	Kanaliküler membran	Kanaliküler membran
Ekprese olduğu diğer ana yerler	Kolanjiosit, barsak, pankreas	-	-
Ekstrahepatik semptomlar	İshal, pankreatit, işitme kaybı, kısa boy	-	-
Fonksiyonel defekt	ATP bağımlı aminofosfolipid flippaz	Safraya ATP bağımlı safra asit transportu	ATP bağımlı fosfatidil kolin floppaz

GGT: Gamaglutamiltransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, AFP: Alfa fetoprotein, STEP: Safra asit eksport pompası, FİK 1: Familial intrahepatik kolestaz 1, MDR 3: Sınıf 3 multidrug rezistans, OR: Otozomal resesif, ATP: Antiapoptotik

membran bütünlüğünün sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır (10,11). Bu gendeki mutasyonun nasıl kolestaza yol açtığı net değildir. Anormal protein fonksiyonu nedeniyle safra asitlerinin safraya atılımının bozulduğu ve böylece düşük biliyer safra asit konsantrasyonu olduğu tahmin edilmektedir (3). Farklı çalışmalarda *ATP8B1* fonksiyonundaki bozulmaların Farnesoid X reseptörün (safra asit metabolizmasında bir nükleer reseptör) down regülasyonuna yol açtığı ve bunun sonucunda da karaciğerde STEP down regülasyonu olduğu gösterilmiştir. Barsakta da safra asit sentezi ve apikal sodyum safra tuz transporter upregülasyonu olmaktadır (12,13). Tüm bu olaylar hepatositte ciddi safra asit yükü yapmaktadır. Bunun yanında PFİK 1'li hastalarda kolanjiositlerde kistik fibrosis transmembran konduktans regülatör down regülasyonu olduğu gösterilmiştir. Bu durum safra akımının bozulmasına katkıda bulunmakta ve bazı ekstrahepatik özellikleri açıklamaktadır (5).

ATP8B1 geni karaciğer, pankreas, böbrek ve ince barsak gibi farklı organlardan ekspres edilmektedir. Fakat en yoğun olarak ince barsaklardan ekspres edilmektedir. Bu PFİK 1'li bazı hastalarda görülen kronik ishali açıklamaktadır. PFİK 1 ile ilişkili diğer ekstrahepatik durumlar olan kısa boy, sağırılık ve pankreatit, FİK 1'in genel biyolojik hücre fonksiyonu olduğunu göstermektedir (1,14).

BRİK 1'li olgular ile PFİK 1'li olgular arasındaki farklı fenotipik özellikler için bir açıklama yoktur. BRİK 1'li olgularda protein fonksiyonunun kısmen bozulduğu gösterilmiştir (6). Ayrıca FİK 1 hastalığı olan birçok hastanın compaund heterozigot olduğu ve bunun genotip-fenotip korelasyonlarını değiştirdiği bildirilmektedir. Heterozigot *ATP8B1* mutasyonlu bazı hastalar geçici neonatal kolestaz ve hamileliğin intrahepatik kolestazı (HİK) olarak tanımlanmaktadır (1,4,15).

Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz Tip 2

ABCB11 genindeki mutasyon sonucu oluşmaktadır (5). *ABCB11* geni kromozom 2'de lokalize olup karaciğerde ATP bağımlı kanaliküler STEP'i kodlamaktadır. STEP protein hepatosit kanaliküler membranından ekspres edilmektedir ve yoğun konsantrasyon gradiyentine rağmen primer safra asitlerinin safra kanalikülüne ana taşıyıcısıdır. Bu proteinin mutasyonları, etkilenmiş hastalarda azalmış

safra tuzu atılımına, safra akımında azalmaya, hepatosit içerisinde safra tuzlarının birikimine ve hepatosit hasarına yol açmaktadır.

BRİK 2 gibi hafif hastalıklarda missens mutasyonlar baskındır ve protein üretiminde yetersizliğe yol açmaktadır. BRİK 2 hastalarında kolelitiazis rapor edilmiştir (16). Ek olarak heterozigot mutasyonlarda HİK 2 (17), ilacın tetiklediği kolestaz (18) ve geçici neonatal kolestaz oluşabilmektedir (1).

Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz Tip 3

PFİK 3'lü olgularda sarılık, hepatomegali ve akolik dışkı görülebilmektedir. Semptomların başlangıç zamanı 1 aylık bebekten, 20 yaşında genç erişkin dönemine kadar değişebilmektedir (ortalama 3,5 yaş) (7,19). MDR 3 eksikliği 6 farklı karaciğer hastalığına neden olabilir. Bunlar; PFİK 3, erişkin biliyer siroz, düşük fosfolipidli safra kesesi taşı, HİK, geçici neonatal kolestaz, ilacın tetiklediği kolestazdır. MDR 3 mutasyonunun ciddiyeti sıklıkla klinik fenotiple koreledir (3).

PFİK 3 kromozom 7'de lokalize *ABCB4* genindeki genetik defekt sonucu oluşmaktadır. P glikoprotein MDR 3 taşıyıcısı, hepatosit kanaliküler membranından ekspres edilir ve safra kanalikülüne biliyer fosfolipid (fosfatidilkolin) taşınmasını sağlamaktadır (7). Bu gen defektinde fosfolipidler safraya atılmadığı için deterjan etkili safra tuzları fosfolipidler tarafından inaktive edilememektedir ve safra toksisitesi sonucu kolestaz oluşmaktadır. Bu durum da safra kanalikül ve biliyer epitel hasarına yol açmaktadır. PFİK 3'lü hastalarda karaciğer hasarının mekanizması büyük oranda biliyer fosfolipidlerin yokluğu ile ilişkilidir. Ayrıca safrada fosfolipidlerin olmaması destabilize misel oluşumuna, kolesterolün kristalizasyonu neticesinde safra taşı oluşumuna neden olacaktır ve küçük safra yolları tıkanabilecektir. Bunun sonucunda da histolojik olarak duktuler proliferasyon görülebilecektir. Fenotipik spektrumu neonatal kolestazdan, genç erişkinlerde siroza kadar değişmektedir (3).

Tanı

PFİK şüphesi olan olguda önce diğer kolestaz yapan nedenler dışlanmalıdır (Biliyer atrezi, Alagille sendromu, alfa-1 antitrombin eksikliği, kistik fibrozis, sklerozan kolanjit vb.) (5,6). Yüksek serum

safla asit konsantrasyonu olması primer safla asit sentez bozukluklarını dışlamaktadır (20). PFİK 1 ve 2'de GGT normal iken, PFİK 3'de yüksektir. PFİK 3 yenidoğan döneminde nadiren kolestaza neden olmaktadır. Klinik, biyokimyasal, radyolojik ve histolojik değerlendirme, karaciğerin özel boyamaları ve biliyer lipid analizleri ile PFİK tipleri ayrılabilir ve moleküler tanı yapılabilir (1).

Radyolojik Yaklaşım

Karın ultrasonu ile safla yolu hastalıkları konusunda fikir edinilebilmektedir. Ayrıca kolanjiyografi ile safla yollarının normal olduğu gösterilebilir ve sklerozan kolanjit dışlanabilir (5,7).

Karaciğer histolojisi tanı için önemlidir. Yukarıda tartışılmıştır.

Karaciğer İmmünboyama

MDR 3 ve STEP antikorları karaciğer dokusunda immünboyama yapılmasına olanak vermektedir. Kanalikül yokluğu veya hafif boyanma bir gen defektini desteklemektedir. Ancak normal boyanma da yalnızca bir mutasyon nedenli gen defektini dışlayamamaktadır. Ayrıca sentez ve ekspresyon normal olsa da bazı hastalarda fonksiyon kaybı olabilmektedir (1).

Safla Lipid Analizi

Safla kesesinden veya duodenal aspirattan yapılabilir. PFİK 2'li olgularda safla tuzu konsantrasyonu çok azalır iken (<1 mM) PFİK 1'de hafif azalmıştır (3-8 mM). Normal konsantrasyon saptanması PFİK 3'ü düşündürmektedir (5,7). PFİK 3'de safla fosfolipid düzeyi belirgin azalmıştır [total safla lipidlerinin %1-15 (normali: 19-24)].

Günümüzde PFİK'li olguların DNA sekansları incelenerek moleküler tanısı konulabilmektedir (21,22).

Ayrırcı Tanı

PFİK'e benzer birkaç otozomal resesif hastalık tanımlanmıştır (Tablo 2). Normal GGT aktivitesi olan PFİK, primer safla asit sentezi doğumsal bozukluklarından ayrılabilir (5,6,20). Normal serum GGT ile seyreden diğer hastalıklar Familial Amish hiperkolanemi, PFİK benzeri hastalıktır ve transport sisteminde bir bozukluk olmaksızın sıkı bileşke protein defekti, primer safla asit konjügasyonu ile birlikte bozuktur (5,23). Diğer bir kategoride anormal villin ekspresyonu sonucu kanaliküler mikrovillüslerin yapısal bütünlüğü kaybolur ve safla sekresyon sistem fonksiyonu bozulmaktadır

Tablo 2. Progresif familial intrahepatik kolestaz benzeri diğer hastalıklar

Hastalık	GGT	Protein, gen (kromozom)
Primer safla asit sentez ve konjügasyon bozuklukları		
3 β -HSD defekti	N	3 β -HSD, HSD3B7 (16)
Δ 4-3oxo-R defekti	N	Δ 4-3oxo-5 β R, AKR1D1 (7)
Oksisterol 7 α -OHase defekti	N	Oksisterol 7 α -OHase, CYP7B1 (8)
BAAT eksikliği	N	BAAT, BAAT (9)
BACL defekti	N	BACL, SLC27A5 (19)
Trafik ve kanaliküler hedef defektleri		
ARC sendromu	N	VPS33B, VPS33B (15) VIPAR, VIPAR (14)
Tight-Junction defektleri		
NISCH*	Y	Claudin-1, CLDN1 (3)
Familial Amish hiperkolanemi#	N	ZO-2, TJP2 (9)
Diğer defektler		
Familial hiperkolanemi	N	EPHX1, EPHX1 (1)
NAICC	Y	Cirhin, CIRH1A (16)
PCC	Y	Villin, ? (2)
Agenes sendromu	Y	?, (15q25.1)

GGT: Serum gamaglutamiltransferaz aktivitesi, N: Normal, Y: Yüksek, 3 β -HSD: 3 β -hidroksi- Δ 5-C27-steroid oksidoredüktaz, Δ 4-3oxo-5 β R: Δ 4-3-oksosteroid 5 β -redüktaz, 7 α -OHase: 7 α -hidroksilaz, BAAT: Safla asit-CoA-Amino-asit, N-aciltransferaz, BACL: Safla asit-CoA ligaz, ARC: Artrogripozis-renal disfonksiyon-kolestaz, EPHX1: Epoksid hidroksilaz 1, NISCH: Neonatal ihtiyozis sklerozan kolanjit, NAICC: Kuzey Amerika Kızılderi çocukluk çağı sirozu, PCC: Çocukluk çağı progresif kolestatik karaciğer hastalığı, ZO-2: Zonula occludens 2, *Claudin-1 defekti hepatosit ve kolanjiyositlerde, #ZO-2 defekt safla asit konjügasyonu ile ilişkilidir (BAAT defekti)

(1). Artrogripozis, renal disfonksiyon, Kolestaz sendromu, VPS33B/VIPAR mutasyonları sonucu gelişen kompleks bir hastalıktır. Bu gen defekti sonucu karaciğer ve böbrekte apikal protein salınımı bozulmuştur (24). Yüksek serum GGT aktivitesinde sklerozan kolanjit dışlanmalıdır (25). Aagenes sendromu da yüksek serum GGT düzeyi, kolestaz ve lenfödemle seyreden nedeni bilinmeyen bir hastalıktır (1).

Tedavi

Ursodeoksikolik asit (UDKA) tüm PFİK türleri için başlangıç tedavisidir (1). UDKA; nontoksik hidrofilik safra asiti olması ve kolestazda biriken endojen safra asitlerinin potansiyel hepatotoksitesini tersine çevirdiği düşünüldüğü için kullanılmaktadır. UDKA; safra asit dağılımını düzenler, mitokondriyal bütünlüğü sağlar, koleretik etkilidir, immünomodülatördür, antioksidan, antiapoptotik ve sitoprotektif etkileri vardır (26,27). Klinik ve biyokimyasal düzelme UDKA ile tedavi olan olguların ancak 1/3'ünde gözlenmiştir (2).

PFİK'li olguların en önemli yakınmalarından birisi kaşıntıdır. Olgu tüm vücudunu parçalarcasına kaşımaktadır. Kaşıntı tedavisi için oral safra asit bağlayıcı reçineler (kolestramin), fenobarbital, rifampisin, UDKA ve karbamazepin kullanılmaktadır. Olgular ayrıca soğuk banyodan, lokal steroidlerden ve nemiendiricilerden, antihistaminiklerden ve sedatiflerden fayda görebilmektedir. Bu ilaçların etkisiz olduğu durumlarda plazmaferez, ultraviyole ışınları denenebilmektedir (28).

Son 10 yılda UDKA tedavisine yanıtızsız PFİK 1 ve 2 hastalarda parsiyel eksternal biliyer diversiyon (PEBD) standart işlem olmaktadır. PEBD cerrahi tedavide ilk seçenektir (29-32). Terminal ileumdan safra asitlerinin emilmesini önlemekte ve çoğu olguda etkili olmaktadır. Uzmanlar siroz gelişmeden önce PEBD yapılmasının altını çizmektedirler (33). PFİK 1 ve PFİK 2 hastalarının bir kısmı biliyer diversiyondan fayda görebilmektedir (34,35).

Bazı olgular PEBD'de yapılan kalıcı stromadan estetik veya tıbbi komplikasyonlar nedeni ile rahatsızlık duymaktadırlar. Bu olgularda ileal çıkarma kurtarıcı bir operasyondur. PEBD teknik olarak uygun değilse veya aile istemiyor ise PEBD'ye alternatif veya PEBD'den fayda görmeyen olgularda tedavi seçeneği olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (36).

Nazobilyer drenaj da seçilmiş olgularda biliyer diversiyona alternatif olabilir (37).

Bu tedavilerin yetersizliğinde karaciğer nakli tek alternatiftir (1,38). Karaciğer nakli düşük morbidite ve yüksek sağkalım süreleri ile etkili bir tedavi seçeneğidir. Kısa boylu, gelişmeleri geri olan olguların nakil sonrası büyüme ivmelerinin arttığı gösterilmiştir (38). İshali olan olgularda biliyer diversiyon veya karaciğer nakli sonrası ishali düzelmediği hatta daha artabileceği gösterilmiştir. İshal safra adsorbif resin tedavisi ile tedavi edilebilmektedir (1,14).

Gelecekte tüm PFİK tiplerinde alternatif tedavi yöntemleri olarak hücre ve genleri hedefleyen farmakolojik tedaviler araştırılmaktadır (39-41).

Prognoz

PFİK'nin üç tipinin de prognozu farklıdır. PFİK'nin komplikasyonları portal hipertansiyon, karaciğer yetmezliği, siroz, HSK ve ekstrahepatik bulgulardır. Doğal öyküye ek olarak PFİK'li çocuklar safra taşı, ilacın tetiklediği kolestaz ve HİK için risk altındadırlar. UDKA alan kızlarda HİK gelişme riskinden dolayı hamilelik sırasında UDKA kesilmemelidir. PFİK 2 ve PFİK 3'lü olgular özellikle yaşamın ilk yılından itibaren, 6 ayda bir alfa fetoprotein, yılda bir karın ultrasonografi ile HSK açısından izlenmelidir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Yazan: Gökhan Tümgör.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Clayton RJ, Iber FL, Ruebner BH, McKusick VA. Byler disease: Fatal familial intrahepatic cholestasis in an Amish kindred. Am J Dis Child 1969;117:112-24.
2. Jankowska I, Socha P. Progressive familial intrahepatic cholestasis and inborn errors of bile acid synthesis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012;36:271-4.

3. 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.
4. Aykut A, Çakır M, Onay H, Nart D, Arıkan Ç, Özgenç F, ve ark. Klinik olarak ilerleyici ailevi intrahepatik kolestaz ile uyumlu hastalarda ATP8B1 mutasyonunun araştırılması: Ön çalışma. *J Pediatr Res* 2014;1:138-41
5. Davit Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:1.
6. Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LW, Houwen RH. Liver disease associated with canalicular transport defects: current and future therapies. *J Hepatol* 2010;52:258-71.
7. Davit- Spraul A, Gonzales E, Baussan C, Jacquemin E. The spectrum of liver diseases related to ABCB4 gene mutations: pathophysiology and clinical aspects. *Semin Liv Dis* 2010;30:134-46.
8. Klomp LW, Vargas JC, Van Mil SW, Pawlikowska L, Strautnieks SS, Van Eijk MJ, et al. Characterization of mutations in ATP8B1 associated with hereditary cholestasis. *Hepatology* 2004;40:27-38.
9. Paulusma CC, Groen A, Kunne C, Ho- Mok KS, Spijkerboer AL, Rudi de Waart D, et al. Atp8b1 deficiency in mice reduces resistance of the canalicular membrane to hydrophobic bile salts and impairs bile salt transport. *Hepatology* 2006;44:195-204.
10. Verhulst PM, van der Velden LM, Oorschot V, van Faassen EE, Klumperman J, Houwen RH, et al. A flippase- independent function of ATP8B1, the protein affected in familial intrahepatic cholestasis type 1, is required for apical protein expression and microvillus formation in polarized epithelial cells. *Hepatology* 2010;51:2049-60.
11. Groen A, Romero MR, Kunne C, Hoosdally SJ, Dixon PH, Wooding C, et al. Complementary functions of the flippase ATP8B1 and the floppase ABCB4 in maintaining canalicular membrane integrity. *Gastroenterology* 2011;141:1927-37.
12. Chen F, Ananthanarayanan M, Emre S, Neimark E, Bull LN, Knisely AS, et al. Progressive familial intrahepatic cholestasis, type 1, is associated with decreased farnesoid X receptor activity. *Gastroenterology* 2004;126:756-64.
13. Alvarez L, Jara P, Sánchez- Sabaté E, Hierro L, Larrauri J, Díaz MC, et al. Reduced hepatic expression of farnesoid X receptor in hereditary cholestasis associated to mutation in ATP8B1. *Hum Mol Genet* 2004;13:2451-60.
14. Egawa H, Yorifuji T, Sumazaki R, Kimura A, Hasegawa M, Tanaka K. Intractable diarrhea after liver transplantation for Byler's disease: successful treatment with bile adsorptive resin. *Liver Transplant* 2002;8:714-6.
15. Jacquemin E, Malan V, Rio M, Davit- Spraul A, Cohen J, Landrieu P, et al. Heterozygous FIC1 deficiency: a new genetic predisposition to transient neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:447-9.
16. Van Mil SW, Van den Woerd WL, Van den Brugge G, Sturm E, Jansen PLM, Bull LN, et al. Benign recurrent intrahepatic cholestasis type2 is caused by mutations in ABCB11. *Gastroenterology* 2004;127:379-84.
17. Pauli- Magnus C, Lang T, Meier Y, Zodan- Marin T, Jung D, Breyman C, et al. Sequence analysis of bile salt export pump (ABCB11) and multidrug resistance p- glycoprotein 3 (ABCB4, MDR3) in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pharmacogenetics* 2004;14:91-102.
18. Lang C, Meier Y, Stieger B, Ulrich B, Lang T, Kerb R, et al. Mutations and polymorphisms in the bile salt export pump and the multidrug resistance protein 3 associated with drug-induced liver injury. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:47-60.
19. Ziol M, Barbu V, Rosmorduc O, Frassati- Biaggi A, Barget N, Hermelin B, et al. ABCB4 heterozygous gene mutations associated with cholestatic liver disease in adults. *Gastroenterology* 2008;135:131-41.
20. Gonzales E, Gerhardt MF, Fabre M, Setchell KD, Davit- Spraul A, Vincent I, et al. Oral cholic acid for hereditary defects of primary bile acid synthesis: a safe and effective long- term therapy. *Gastroenterology* 2009;137:1310-20.
21. Houdayer C, Dehainault C, Mattler C, Michaux D, Caux- Moncoutier V, Pages- Berhouet S, et al. Evaluation of in silico tools for decision making in molecular diagnosis. *Human Mut* 2008;29:975-82.
22. Liu C, Aronow BJ, Jegga AG, Wang N, Miethke A, Mourya R, et al. Novel resequencing chip customized to diagnose mutations in patients with inherited syndromes of intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 2007;132:119-26.
23. Chong CP, Mills PB, McClean P, Gissen P, Bruce C, Stahlschmidt J, et al. Bile acid- CoA ligase deficiency: a new inborn error of bile acid metabolism. *J Inher Metab Dis* 2012;35:521-30.
24. Cullinane AR, Straatman- Iwanowska A, Zaucker A, Wakabayashi Y, Bruce CK, Luo G, et al. Mutations in VIPAR cause an arthrogyposis, renal dysfunction and cholestasis syndrome phenotype with defects in epithelial polarization. *Nat Genet* 2010;42:303-12.
25. Grosse B, Cassio D, Yousef N, Bernardo C, Jacquemin E, Gonzales E. Claudin-1 involved in neonatal ichthyosis sclerosing cholangitis syndrome regulates hepatic paracellular permeability. *Hepatology* 2012;55:1249-59.
26. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders. *J Hepatol* 2001;35:134-46.
27. Jacquemin E, Hermans D, Myara A, Habes D, Debray D, Hadchouel M, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 1997;25:519-23.
28. Feranchak AP, Ramirez RO, Sokol RJ. Medical and nutritional management of cholestasis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF (eds). *Liver Disease in Children*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilins; 2001. p.195-238.
29. Pawlikowska L, Strautnieks S, Jankowska I, Czubkowski P, Emerick K, Antoniu A, et al. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. *J Hepatol* 2010;53:170-8.
30. Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S, Baussan C, Gonzales E, Stieger B, et al. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. *Hepatology* 2010;51:1645-55.
31. Arnell H, Papadogiannakis N, Zemack H, Knisely AS, Nemeth A, Fischler B. Follow-up in children with progressive familial intrahepatic cholestasis after partial external biliary diversion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:494-9.
32. Kalicin'ski PJ, Ismail H, Jankowska I, Kaminski A, Pawlowska J, Drewniak T, et al. Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. *Eur J Pediatr Surg* 2003;13:307-11.

33. Whittington PF, Whittington GL. Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1988;95:130-6.
34. Bustorff- Silva J, Sbraggia Neto L, Olímpio H, de Alcantara RV, Matsushima E, De Tommaso AM, et al. Partial internal biliary diversion through a cholecystojejunocolonic anastomosis: a novel surgical approach for patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: a preliminary report. *J Pediatr Surg* 2007;42:1337-40.
35. Gün F, Erginel B, Durmaz O, Sökücü S, Salman T, Celik A. An outstanding non-transplant surgical intervention in progressive familial intrahepatic cholestasis: partial internal biliary diversion. *Pediatr Surg Int* 2010;26:831-4.
36. Jankowska I, Czubkowski P, Kalicinski P, Ismail H, Kowalski A, Pawlowska J, et al. Ileal exclusion in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:92-5.
37. Stapelbroek JM, van Erpecum KJ, Klomp LW, Venneman NG, Schwartz TP, van Berge Henegouwen GP, et al. Nasobiliary drainage induces long- lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 2006;43:51-3.
38. Aydogdu S, Cakir M, Arikan C, Tümçör G, Yuksekkaya HA, Yilmaz F, et al. Liver transplantation for progressive familial intrahepatic cholestasis: clinical and histopathological findings, outcome and impact on growth. *Pediatr Transplant* 2007;11:634-40.
39. De Vree JM, Ottenhoff R, Bosma PJ, Smith AJ, Aten J, Oude Elferink RP. Correction of liver disease by hepatocyte transplantation in a mouse model of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 2000;119:1720-30.
40. Boyer JL. Nuclear receptor ligands: rational and effective therapy for chronic cholestatic liver disease *Gastroenterology* 2005;129:735-40.
41. Knisely AS, Strautnieks SS, Meier Y, Stieger B, Byrne JA, Portmann BC, et al. Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. *Hepatology* 2006;44:478-86.